GANG I 1909 HEFT 2

RGEBNISSE DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZIN

ORGAN·FÜR·ÜBERSICHTLICHE·DARSTELLUNG·MEDIZINISCH-IOLOGISCHER·FRAGEN·UND·IHRER·GRENZGEBIETE

HERAUSGEGEBEN·VON·PROF·DR·CARL·LEWIN

VERLAG·VON·

Abonnementspreis M. 8.– halbjährlich



Einzelheft M. 1.50 Monatlich 1 Heft

DR·WERNER KLINKHARDT IN·LEIPZIG

INHALT

Seite

ERGEBNISSE DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZIN

ORGAN FÜR ÜBERSICHTLICHE DARSTELLUNG MEDIZINISCH-
/ BIOLOGISCHER FRAGEN UND IHRER GRENZGEBIETE /

HERAUSGEGEBEN UNTER MITWIRKUNG ZAHLREICH. FACHGENOSSEN VON
PROFESSOR DR. CARL LEWIN

1. Jahrgang | November 1909 | Heft 2

Mißbildung und Geschwulst.

Von Dr. Ernst Schwalbe,
Professor an der Universität Rostock.

Ein Zusammenhang der Gebilde, welche wir als Mißbildungen bezeichnen, mit den Geschwülsten ist schon von sehr vielen Autoren angenommen und betont worden. Je nach dem Standpunkt des betreffenden Autors ist der Zusammenhang mehr oder weniger sicher zum Ausdruck gebracht; aber erst in neuerer Zeit hat die Überzeugung, daß die Mißbildungslehre zum Verständnis vieler Geschwulstformen mit in erster Linie berufen ist, allgemeinere Anerkennung gefunden. In der Tat sind die Vergleichspunkte von Mißbildungen und Geschwülsten außerordentlich zahlreich und es wird nicht möglich sein, in dem folgenden Aufsatz etwa alle Vergleichspunkte einzeln zu besprechen, ich muß mich vielmehr begnügen, nur einige auffallende Parallelen zu betonen, andererseits auch gewichtige Unterschiede hervorzuheben.

Bei einem Vergleich zwischen Mißbildung und Geschwulst ist von vornherein eine gewisse Schwierigkeit darin gegeben, daß für beide Gebiete eine Definition nicht vollkommen aufgestellt werden kann, namentlich ist daran zu erinnern, daß unter den Geschwülsten sich wahrscheinlich verschiedenartige Gebilde befinden, da es durchaus konventionell ist, was zurzeit unter dem Begriff Geschwulst abgehandelt wird; es ist das zu Virchows Zeit so gewesen und hat sich heute auch noch nicht geändert. Wohl haben wir, seitdem Virchow sein klassisches Geschwulstwerk geschrieben hat, eine etwas andere Abgrenzung der Geschwülste

vorgenommen, namentlich werden die sogenannten infektiösen Granulationsgeschwülste seit langer Zeit nicht mehr zu den Blastomen gerechnet, aber ob alles, was wir heute als Blastome bezeichnen, genetisch zusammengehört, ist eine mit Recht anzuzweifelnde Frage. Es wäre daher auch überflüssig, wenn wir es hier versuchen wollten, zunächst die beiden Gebiete durch Definition abzugrenzen, wir nennen Mißbildungen und Geschwülste das, was eben nach Übereinkommen unter diese Kategorie gezählt wird.

Für die Einteilung der Geschwülste ergibt sich gerade aus dem Vergleich mit den Mißbildungen nun schon ein ganz gewichtiger Gesichtspunkt. Man hat bekanntlich schon seit längerer Zeit für einen Teil der Geschwülste als wichtig eine Entwicklungsstörung hingestellt. Bekanntlich hat die Cohnheimsche und auch die Ribbertsche Theorie die Entwicklungsstörung geradezu als völlig ausreichende Erklärung der Geschwülste proklamiert. Bei Mißbildungen haben wir es nun auf jeden Fall mit Entwicklungsstörungen zu tun, es gehört das ja geradezu zu dem Begriff der Mißbildungen, und wir können nun an dem Beispiel der Mißbildungen uns klar machen, ob für die Erklärung der Mißbildung die Entwicklungsstörung ausreicht. Wir werden da durch eine sehr einfache Überlegung zu dem Schluß kommen, daß selbst, wenn genau erkannt ist, wie sich eine Entwicklungsstörung vollzieht, selbst wenn es feststeht, inwiefern die morphologischen Vorgänge bei der Entstehung der Mißbildungen von den normalen Entwicklungsvorgängen abweichen, daß, sage ich, mit dieser Erkenntnis über die Ursache der Mißbildung nichts ausgesagt ist. Wir kommen auf dem Gebiet der Mißbildungslehre zu einer scharfen Trennung von formaler und kausaler Genese, und wir werden dementsprechend auch, wenn wir anerkennen, daß für die Entstehung der Geschwülste eine Entwicklungsstörung in Betracht kommt, ebenso auf dem onkologischen Gebiet scharf formale und kausale Genese trennen müssen, und zunächst die Anschauung, daß Entwicklungsstörungen zur Geschwulstgenese gehören, nur als eine Theorie der formalen Genese der Geschwülste ansehen. Wir werden dann aber weiter zu zu prüfen haben, ob tatsächlich in der formalen Genese der Geschwülste sich stets eine Entwicklungsstörung nachweisen läßt, ob wir also so weit gehen dürfen, die Entwicklungsstörung in der formalen Genese aller Geschwülste zu behaupten. Wir können natürlich nach diesem Gesichtspunkt eine Abgrenzung der Geschwülste vornehmen, so daß wir eben nur die Geschwülste als echte Geschwülste oder Blastome bezeichnen, in deren formaler Genese eine Entwicklungsstörung anzunehmen ist. Nach dem heutigen Stande unseres Wissens wäre eine solche Behauptung und Abgrenzung jedoch nicht gerechtfertigt. Es gibt zweifellos eine große Reihe von Gebilden, die wir konventionell zu den Geschwülsten rechnen, für welche eine Entwicklungsstörung in der formalen Genese nicht nur unerwiesen, sondern auch unwahrscheinlich ist. Wir kommen

daher durch diese Erwägungen zu einer auf der formalen Genese beruhenden Einteilung der Geschwülste, indem wir die Geschwülste, in deren formaler Genese eine Entwicklungsstörung anzunehmen ist, als dysontogenetische Geschwülste von den übrigen abtrennen.

Neben die dysontogenetischen Geschwülste würden sich die hyperplaseogenen Geschwülste stellen, als solche, die im Anschluß an eine Hyperplasie sich bildeten. Es sind das zwei Hauptgruppen der Blastome, die nach der formalen Genese unterschieden werden. Um Mißverständnissen vorzubeugen, betone ich, daß diese Einteilung keineswegs an die Stelle einer morphologischen oder histogenetischen Einteilung treten soll, es soll damit nur zum Ausdruck gebracht werden, daß wir die Aufgabe haben, im Einzelfalle zu prüfen, ob eine Geschwulst auf Entwicklungsstörung oder auf Hyperplasie beruht. Auch ist zu bedenken, daß es keineswegs ausgeschlossen erscheint, daß in der formalen Genese einer Geschwulst sowohl Entwicklungsstörung wie Hyperplasie eine Rolle spielen. Ferner gibt es Geschwülste, für die weder Hyperplasie noch Entwicklungsstörung in der formalen Genese nachweisbar ist.

Die nahen Beziehungen von Mißbildungen und Geschwülsten werden nun bekanntlich durch Gebilde in helles Licht gesetzt, die derart an der Grenze beider Gebiete stehen, daß man sie mit fast demselben Recht dem einen wie dem anderen zurechnen kann. Es sind dies die Teratome und teratomähnlichen Geschwülste.

Es ist eine Methode, welche sich schon auf vielen Gebieten bewährt hat, fortlaufende Reihen in der Art aufzustellen, daß an je einem Ende der Reihe die beiden Extreme der zu vergleichenden Zustände oder Bildungen stehen, die einzelnen Glieder der Reihe aber die dazwischen liegenden, einander ähnlichen Bildungen enthalten, derart, daß eine Vermittlung beider Extreme, ein allmählicher Übergang von einem zum anderen gegeben ist. Die Aufstellung solcher Reihen hat zunächst einen rein morphologischen Wert. Ob ein tieferer Sinn, den wir in gemeinsamen Ursprung zu suchen pflegen, zugrunde liegt, wird immer erst weitere Untersuchung ergeben. Eine solche Reihe führt von den Mißbildungen und zwar von außerordentlich differenzierten Mißbildungen zu den Geschwülsten hinüber. Die Reihe bis zu den Teratomen und Mischgeschwülsten ist dabei ohne weiteres klar. Wir können auf die eine Seite die freien Doppelbildungen, auf die andere das Teratom mit Derivaten dreier Keimblätter stellen, vermittelt werden beide Extreme durch die parasitären Doppelbildungen. Ich habe diese Reihe ausführlich in meinem Lehrbuch der Mißbildungen besprochen, so daß ich hier nur auf dieselbe hinzuweisen brauche. Diese Reihe nun läßt nach der Richtung der Geschwülste hin ohne Künstelei eine Fortsetzung erkennen. An das Teratom, das Derivate aller drei Keimblätter enthält, schließt sich das Teratom mit Derivaten nur zweier Keimblätter und daran ungezwungen die Mischgeschwulst, die die Abkömmlinge nur eines Keimblattes in sich trägt. Es ist nun nicht allzu

schwer, diese Reihe weiter zu denken, wie das auch von Wilms u. a. geschehen ist. Stellen wir uns vor, daß in einer Mischgeschwulst, die etwa Knochen, Knorpel, Bindegewebe, Muskulatur enthält, daneben drüsenähnliche Bestandteile, die ebenfalls vom Mesoderm abgeleitet werden können — stellen wir uns vor, daß in dieser Mischgeschwulst nur ein Gewebsanteil oder zwei Gewebe zur stärkeren Ausbildung gelangten, so wäre dadurch eine Geschwulst von einfacherem Bau gegeben, die wir etwa als Chondrom oder Fibrom oder Myom, je nach dem vorwiegenden oder allein zur Ausbildung gekommenen Gewebe bezeichnen würden, die aber der genannten Reihe sich ungezwungen anschließen würde.

Daß also ein gleitender Übergang von der ausgebildeten Doppelbildung bis zur einfachen Geschwulst besteht, ist zweifellos, aber wir dürfen nicht behaupten, daß nun etwa eine jede einfache Geschwulst in dieser Weise als Endglied der genannten Reihe aufgefaßt werden muß oder auch nur aufgefaßt werden kann, wohl aber ist für die einfach gebauten Geschwülste, welche nachweislich in ihrer formalen Genese eine Entwicklungsstörung aufweisen, eine solche Stellung am Ende der genannten Reihe nicht von der Hand zu weisen. Wenn wir z. B. in der Niere einen haselnußgroßen Knoten aus Nebennierengewebe bestehend finden, so ist es nicht zweifelhaft, daß wir es mit einer dysontogenetischen Geschwulst zu tun haben, und für diese dysontogenetische im wesentlichen aber einfach gebaute Geschwulst könnte ein solcher Platz am Ende der genannten morphologischen Reihe wohl gefordert werden.

Die Frage, die wir uns nun weiterhin vorlegen und die vorhin schon angedeutet wurde, ist die: Läßt es sich wahrscheinlich machen, daß diese morphologische Reihe einem genetischen Zusammenhang entspricht? Wir müssen uns, wenn wir diese Frage untersuchen, natürlich bewußt bleiben, daß wir in das Gebiet der Hypothese uns begeben. Aus verschiedenen, hier nicht näher zu erörternden Gründen haben wir Ursache anzunehmen, daß für die sogenannten parasitären Doppelbildungen (besser „asymmetrische Doppelbildungen") eine Keimmaterialverlagerung bezw. Ausschaltung in der formalen Genese das Maßgebende ist. Ich habe nun versucht, die größere oder geringere Komplikation in dem morphologischen Bau der parasitären Doppelbildung in Zusammenhang zu bringen mit der Entstehungszeit der Keimmaterialverlagerung bezw. Ausschaltung. Um möglichst wenig Hypothesen nötig zu haben, spreche ich nicht von Entstehungszeit, sondern von teratogenetischer Terminationsperiode. Es ist ja ohne weiteres klar, daß auch die Menge des verlagerten Keimmateriales, daß die Verschiedenheit in Art und Stärke der uns unbekannten Ursachen der Keimverlagerung ebenfalls eine Rolle spielen können, um die Verschiedenheit der von der Entwicklungsstörung ausgehenden Gebilde zu erklären. Meine Ausdrucksweise mit Hilfe der teratogenetischen Terminationsperiode erlaubt solchen Hypothesen einen

Spielraum zu lassen. Es soll mit dem Begriff der teratogenetischen Terminationsperiode zum Ausdruck gebracht werden, daß die Entstehungszeit in die verschiedensten Zeitpunkte vor der Terminationsperiode fallen kann, daß aber unmöglich eine Entstehungszeit nach der Terminationsperiode anzunehmen ist. Ich komme nun zu dem Schluß, daß je komplizierter und geordneter morphologisch der Bau einer Doppelbildung ist, desto früher die Terminationsperiode zu setzen sei. Es findet in dieser Hypothese die Askanazysche Anschauung, daß alle Doppelbildungen von einem eiwertigen Keim abstammen, durchaus Platz, doch ist meine Anschauung die weniger dogmatische.

Wenn nun für die Doppelbildungen, die Verlagerung des Keimmaterials eventuell eine sogenannte Ausschaltung desselben, das heißt die Verhinderung eines bestimmten Keimbezirks an der normalen Entwicklung, angenommen werden darf, so liegt es nahe, dasselbe für die Teratome zu glauben, und ebenso liegt es nahe, die verschiedenen Komplikationen in dem Bau der Teratome in Zusammenhang zu bringen mit der Terminationsperiode der Entwicklungsstörung. Man kann hier schon ebensogut von einer onkogenetischen wie von einer teratogenetischen Terminationsperiode sprechen. Verfolgen wir diesen Gedanken für die einfacher gebauten dysontogenetischen Geschwülste weiter, so kommen wir zu der Anschauung, daß für diese eine noch spätere Terminationsperiode angenommen werden darf. So kann man die Terminationsperiode der Entwicklungsstörung für die mesodermalen Mischgeschwülste der Niere etwa in der ersten Zeit der Organdifferenzierung finden und man würde für die Niere etwa eine weitere Reihe von den komplizierter gebauten bis zu einfacher gebauten dysontogenetischen Geschwülsten aufstellen können und einen genetischen Zusammenhang dieser Geschwülste in der Verschiedenheit der Terminationsperiode auffinden dürfen. Gerade in der Niere gibt es ja Geschwülste, die sicherlich als dysontogenetisch aufzufassen sind, und die den morphologisch einfachen Bau eines Fibroms aufweisen.

Aus den soeben gegebenen Darlegungen läßt sich ersehen, daß die Geschwülste ein und desselben Organs, soweit sie auf Entwicklungsstörung beruhen, häufig genug in einen genetischen Zusammenhang gebracht werden dürfen. Hier ist für den Vergleich der an einem bestimmten Organ vorkommenden Geschwülste mit der Entwicklungsgeschichte des betreffenden Organs noch mancherlei zu tun. — Durch die Einteilung in dysontogenetische und hyperplaseogene Geschwülste, die für die formale Genese der Geschwülste keineswegs als erschöpfend angesehen zu werden braucht, ist schon meine Anschauung klargelegt, daß ich die Cohnheim-Ribbertsche Theorie nicht verallgemeinern möchte. Das große Verdienst der Theorie ist aber zweifellos, daß jetzt eine Entwicklungsstörung für die formale Genese der Geschwülste weit häufiger in Betracht gezogen wird, als man früher für nötig hielt. Der Fehler

der Theorie ist meines Erachtens, daß von Cohnheim und auch von Ribbert angenommen wurde, daß durch eine Entwicklungsstörung auch die kausale Genese einer Geschwulst ohne weiteres erklärt sei. Daß dem nicht so ist, wird gerade durch den Vergleich mit der Mißbildungslehre deutlich. Wenn wir aus der Morphologie der unvollkommenen Doppelbildungen (Duplizitates) schließen, daß die formale Genese derselben als eine unvollkommene Sonderung des ursprünglich einheitlichen Keimmaterials um zwei symmetrisch zu einer Achse liegende Zentren angesehen werden kann, so ist damit in keiner Weise zum Ausdruck gebracht worden, warum nun diese unvollkommene Sonderung stattfindet, weshalb sich die beiden neuen Differenzierungszentren bilden. Die verschiedensten Ursachen sind an sich denkbar. Zur Erforschung der Ursache ist namentlich das Experiment herangezogen worden, und wir werden die Bedeutung des Experimentes sicherlich zu schätzen wissen, wenn wir uns auch klarmachen, daß ein Vergleich der Vorgänge bei den uns als experimentelle Objekte zur Verfügung stehenden niederen Tieren mit den Vorgängen am menschlichen Embryo nur mit einiger Vorsicht ausführbar ist. Ferner ist zu berücksichtigen, daß, wenn wir durch ein Eingreifen eine bestimmte Mißbildung erzeugt haben, wir nur bewiesen haben, daß auch durch einen solchen Eingriff die Mißbildung entstehen kann, keineswegs aber, daß nur auf diese eine Weise ausschließlich die Entstehung denkbar ist. Daß dem so ist, zeigt schon die Überlegung, daß häufig genug durch verschiedene Eingriffe, etwa durch mechanische einerseits, durch chemische andererseits, dieselben Mißbildungen erzeugt wurden. Um unser eben gebrauchtes Beispiel noch etwas weiter auszuführen, so ist es experimentell festgestellt, daß die unvollkommene Sonderung, die zu symmetrischen Doppelbildungen führt, durch verschiedene mechanische Eingriffe zustande gebracht werden kann. Wir werden daraus den Schluß ziehen, daß die Möglichkeit, daß auch beim Menschen solche Doppelbildungen durch mechanische Einflüsse zustande kommen, nicht in Abrede gestellt werden darf, daß es aber wirklich sich beim Menschen so verhält, oder daß gar ausschließlich eine mechanische Genese angenommen werden muß, werden wir niemals behaupten dürfen.

Übertragen wir das eben Gesagte auf die Geschwulstlehre, so werden wir die Möglichkeit, daß die Keimmaterialverlagerung, auf deren Grund Geschwülste entstehen, mechanisch zustande kommt, nicht in Abrede stellen, werden aber hinzufügen, daß dies nur eine Möglichkeit bedeutet.

Wir werden aber bei Erforschung der kausalen Genese einer Geschwulst unter Vergleich mit der Mißbildungslehre uns noch einen weiteren wichtigen Punkt klar machen. Wir werden die Frage aufwerfen dürfen: Muß nach jeder unvollkommenen Sonderung des Eimaterials eine Doppelbildung folgen? Muß aus jeder Keimmaterialverlagerung, aus der eine parasitäre Doppelbildung hervorgehen kann, auch eine parasitäre Doppel-

bildung wirklich sich entwickeln? Muß endlich aus dem verlagerten Keimmaterial, das zur Teratombildung führt, das Teratom hervorgehen oder kann dieses Keimmaterial auch unverbraucht bis zum Tode liegen bleiben? Muß endlich aus der Entwicklungsstörung, welche zu einer dysontogenetischen Geschwulst Veranlassung geben kann, diese Geschwulst hervorgehen? Bei Beantwortung dieser Fragen werden wir am besten den umgekehrten Weg einhalten wie bisher. Es ist ganz sicher, daß keineswegs aus einer jeden Entwicklungsstörung, die den Boden zu einer Geschwulst abgeben kann, eine Geschwulst hervorgehen muß. Hierfür sind Beispiele außerordentlich leicht zu erbringen. Oft genug, um bei dem erwähnten Beispiel des hypernephroiden Blastoms zu bleiben, finden wir kleinste versprengte Nebennierenrindenteilchen, ohne daß ein geschwulstartiges Wachstum von ihnen ausgegangen wäre. Wir haben auch allen Grund anzunehmen, daß geringfügige Entwicklungsstörungen, sogenannte Gewebsmißbildungen noch sehr viel häufiger sind, als es nach den bisherigen Erfahrungen scheinen könnte, da eine Vertiefung der histologischen Untersuchung immer mehr dazu geführt hat, die Häufigkeit der Gewebsmißbildungen darzutun.

Die Frage nun, ob aus jedem verlagerten Teratomkeim, — um eine kurze Bezeichnung zu wählen —, ein Teratom werden muß, ist vielleicht schon etwas schwieriger zu beantworten, wahrscheinlich dürfen wir aber auch hier behaupten, daß keineswegs ein jeder Keim, der dazu imstande wäre, sich zum Teratom entwickelt. Es hat bekanntlich Askanazy die beiden Gruppen des Teratoma adultum oder coaetaneum und des Teratoma embryonale aufgestellt. Das Material, das zur Bildung des Teratoma embryonale führt, bleibt sicherlich viele Jahre lang unentwickelt liegen, ehe das Wachstum des Teratoms einsetzt. Wir müssen hier also die Frage aufwerfen, warum dieses sekundäre Wachstum, wenn ich es einmal kurz so bezeichnen darf, aus dem Keimmaterial eintritt. Sei es nun, daß wir innere oder äußere Ursachen für die Auslösung des Wachstums gelten lassen wollen, in jedem Falle ist es wahrscheinlich, daß solche Ursachen gelegentlich einmal ausbleiben können, daß es also Anlagen zu Teratomen gibt, die stets nur Anlagen bleiben. Freilich können wir etwas Sicheres schon hier nicht mehr aussagen, ebensowenig mit voller Sicherheit die Frage für die komplizierten Mißbildungen beantworten. Daß eine Sonderung des Eimaterials in einer sehr frühen Embryonalzeit in zwei Zentren zu einer Doppelbildung in jedem Falle führen muß, ist wahrscheinlich, dennoch können wir es nicht mit Sicherheit behaupten, es hat daher kaum Zweck, hierüber Hypothesen aufzustellen. Jedenfalls aber haben wir gesehen, daß für den anderen Endpunkt der Reihe, für die Geschwülste, der Satz gilt, der schon seit langer Zeit anerkannt ist, daß keineswegs aus einer Entwicklungsstörung eine Geschwulst sich herausbilden muß, und hiermit kommen wir nun zu einem der wichtigsten Streitpunkte der Geschwulstlehre, zu der Auslösungsursache des Ge-

schwulstwachstums. Wir betrachten dieselbe zunächst für die dysontogenetischen Geschwülste.

Am richtigsten ist es vielleicht vorauszustellen, daß wir etwas Sicheres über die Ursache der Auslösung des Geschwulstwachstums nicht wissen, wohl aber kann darauf aufmerksam gemacht werden, daß auch für die dysontogenetischen Geschwülste die verschiedensten Ursachen angenommen werden können. Ribbert nimmt bekanntlich an, daß es nur einen Wachstumsreiz gibt, nämlich den Fortfall von Wachstumswiderständen. Aber auch wenn wir uns auf diesen exklusiven Standpunkt stellen wollen, was ich persönlich nicht tue, aus verschiedenen, hier nicht darzulegenden Gründen, so ist doch die Fassung dieses Ribbertschen Satzes so allgemein, daß auch so noch die verschiedensten Auslösungsursachen möglich erscheinen. Es ist dann nur nötig, nach Ribbert die Umschreibung zu gebrauchen, daß durch die und die Ursache Wachstumswiderstände zum Fortfall gekommen wären.

Wir können schematisch für die Auslösungsursache zwei Hauptmöglichkeiten annehmen, einmal innere Ursachen und zum anderen äußere Ursachen: es wäre ganz verkehrt, wenn wir ausschließlich nur eine bestimmte Auslösungsursache als möglich hinstellen wollten, das ist nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse nicht gerechtfertigt. Wohl aber ist es wichtig, wenn wir uns einmal die verschiedenen Möglichkeiten klar machen wollen, darauf hinzuweisen, daß das geschwulstmäßige Wachstum zur bestimmten Zeit durch innere Ursache gerade so gut bestimmt sein kann, wie das Wachstum mancher normalen Organe, wie etwa des Bartes und der Schamhaare zur Zeit der Pubertät und vieles andere. Daß auch für die dysontogenetischen Geschwülste neben mechanischen und chemischen Auslösungsursachen parasitäre Einflüsse als zum Wachstum führend angenommen werden dürfen, ist ohne weiteres zuzugeben. Sobald wir uns klar machen, daß wir gegenwärtig nichts Stichhaltiges dagegen einwenden können, daß durch einen geänderten Chemismus des Gewebes das Wachstum angeregt wird, steht auch nichts im Wege, den Einfluß von Parasiten als möglich zuzugeben. Oft genug ist ja aber betont worden, daß irgend ein bestimmter Parasit noch nicht mit der Geschwulstentwicklung in Zusammenhang gebracht werden kann.

Ehe ich nun noch auf einige Parallelen im Bau der Geschwülste und Mißbildungen eingehe, möchte ich wenigstens noch kurz das Problem der Malignität, das ja das klinisch und somit praktisch Wichtigste in der ganzen Geschwulstlehre ist, berühren. Von malignen Mißbildungen kann man bekanntlich nicht in demselben Sinne sprechen, wie von malignen Geschwülsten. Wohl kann eine klinische Malignität durch den Sitz und die Art der Mißbildung bedingt sein, wohl können Mißbildungen, die wir als parasitäre Doppelbildungen bezeichnen — wir sprechen natürlich stets nur von lebensfähigen Mißbildungen — auch später noch ihrem Autositen verhängnisvoll werden, aber das, was die Geschwülste maligne

macht, destruierendes Wachstum und Metastasenbildung, können wir bei den zweifellosen Mißbildungen bekanntlich nie beobachten. Hier gibt uns wieder das Gebiet der Teratome den vermittelnden Vergleich von Geschwulst und Mißbildung. Wir haben Teratome, die sich inbezug auf Malignität prinzipiell in keiner Weise von Karzinom und Sarkom unterscheiden, destruierend wachsen und als Teratome Metastasen bilden und wir haben andererseits Teratome, die in ihrem ganzen Wachstum durchaus die gleichen Verhältnisse zeigen, wie etwa eine parasitäre Doppelbildung. Es gibt Teratome, die, wie Askanazy hervorgehoben hat, mit dem Träger wachsen, also sich durchaus verhalten wie die Doppelbildung, es gibt aber auch Teratome, die zu einer bestimmten Zeit eine gewisse Wachstumsbeschleunigung erkennen lassen und andererseits solche, die nach bestimmter Zeit zu einem Wachstumsstillstand gelangen. So wissen wir, daß Dermoide des Ovariums um die Zeit der Pubertät mit einem auffallenden Wachstum beginnen können und auch für Sakraltumoren scheinen nach den Angaben der Literatur im Wachstum ziemliche Verschiedenheiten zu existieren. Ein wundervolles Beispiel von postnatalem Wachstum einer parasitären Doppelbildung hat ganz neuerdings Mizuo mitgeteilt. Der Orbitalparasit zeigte ein an eine Geschwulst erinnerndes Wachstum.

Das Problem der Malignität kann hier nicht ausführlich erörtert werden, ich persönlich stehe mit den meisten Forschern auf dem Standpunkt, daß das maligne Wachstum, wenn auch natürlich durch Übergänge mit dem sogenannten benignen Wachstum der Geschwülste verbunden, doch solche Abweichungen erkennen läßt, daß die Annahme besonderer Zelleigenschaften, die das maligne Wachstum bedingen, gerechtfertigt ist. Wir sprechen mit Hansemann von einer Anaplasie der Zelle, um einen kurzen Ausdruck zu gewinnen. Albrecht hat denselben Gedanken in den Worten ausgesprochen: Das Problem der Malignität ist ein zelluläres Problem. Die Frage, wie wir die Malignität auffassen sollen, läßt sich also auch so stellen, daß wir sagen, wir müssen zu erfahren suchen, wodurch die Anaplasie der Zelle bei den malignen Geschwülsten zustande kommt. Eine solche Anaplasie kommt also, und das ist das außerordentlich Wichtige, was wir aus der Pathologie der Teratome lernen können, bei sicher dysontogenetischen Geschwülsten vor. Auch die hypernephroiden Blastome weisen uns ja darauf hin, daß dysontogenetische Geschwülste maligne sein können, und es ist leicht zu zeigen, daß auch ein großer Teil von Karzinomen dysontogenetischen Ursprungs ist. Es gilt nun für die Malignität dasselbe, was ich für das Wachstum der Geschwülste überhaupt gesagt habe, wir können nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse unmöglich bestimmte Theorien aufstellen, wir können uns nur Möglichkeiten klar machen und da müssen wir sagen, es ist einmal möglich, daß die Anaplasie eine angeborene ist, und es ist möglich, daß sie eine erworbene ist. Auf die Möglichkeit der an-

geborenen Anaplasie habe ich seinerzeit mit Borst hingewiesen, ohne daß ich selbstverständlich eine Hypothese in dem Sinne aufstellen wollte, daß ich die angeborene Anaplasie für die Regel oder gar die einzig mögliche Annahme zur Erklärung der Malignität hielt. Wenn aber etwas noch so wenig erforscht ist und sich jeder Forschung gegenüber so spröde verhalten hat, wie die Frage der Malignität der Geschwülste, so ist es wohl gerechtfertigt, alle vorhandenen Möglichkeiten ins Auge zu fassen. Daß nun die angeborene Anaplasie nicht nur etwas Mögliches, sondern für manche Geschwülste auch nichts Unwahrscheinliches ist, wird gerade durch die malignen Teratome gezeigt. Freilich ist auch hier zuzugeben, daß die angeborene Anaplasie als einzig denkbare Erklärung nicht aufgestellt werden kann. Daß für hyperplaseogene Geschwülste die Annahme der erworbenen Anaplasie vielleicht wahrscheinlicher ist wie die der angeborenen, möchte auch ich glauben.

Wir wollen jetzt noch einmal den Bau der Mißbildungen und Geschwülste miteinander unter mehr entwicklungsphysiologischen Gesichtspunkten vergleichen.

Wenn wir den Bau der Geschwülste und der parasitären Doppelbildungen unter diesem Gesichtspunkt betrachten und die von uns schon jetzt wiederholt gebrauchte Reihe durchgehen, so fällt es nicht sehr schwer, die Verschiedenheiten des Baues unter einen gemeinsamen entwicklungsphysiologischen Gesichtspunkt zu bringen.

Der Vergleich der Mißbildungen mit den Geschwülsten sagt ja im wesentlichen über den Bau der Geschwülste dasselbe aus, was Albrecht mit seinem Ausdruck der Organoide hervorheben wollte. Wie wir in den Mißbildungen stets eine gewisse Organisation finden, die oft weit genug vom normalen Typus abweichen kann, so ist eine solche Organisation auch mehr oder weniger in dem Bau der Geschwülste nachweisbar. Es ist dies eine Erkenntnis, die schon weit zurückreicht und in den verschiedensten Ausdrücken zur Darstellung gelangt. Suchen wir erst, um den Vergleich von Mißbildungen und Geschwülsten vorzubereiten, einen Vergleich zwischen symmetrischen und asymmetrischen Doppelbildungen zu ziehen, etwa eines Thoracopagus und eines Epigastrius parasiticus. In den beiden Individualteilen des Thoracopagus ist die Organisation dem Normalen so weit wie möglich genähert, sie ist nur abgeändert insofern, als dem Organisationsplan anstatt eines Zentrums zwei zur Achse symmetrische Zentren gegeben sind, aber in allen Einzelheiten in der Anordnung des Skelettsystems, der Muskulatur, dem Verhältnis von Muskulatur und Skelettsystem finden wir genau dieselben Anordnungen wie unter normalen Verhältnissen. Im Epigastrius parasiticus dagegen ist die Organisation eine wesentlich andere, wir finden einzelne Organe und Organsysteme verhältnismäßig gut ausgebildet, andere dagegen, welche unter normalen Verhältnissen in enger lokaler wie auch physiologischer Beziehung zu den im Epigastrius vorhandenen

Organen stehen, sind völlig defekt. Entwicklungsphysiologisch ausgedrückt können wir sagen, daß die Korrelationen der verschiedenen Organe und Organsysteme eine sehr bedeutende Änderung in der asymmetrischen Doppelbildung gegenüber der symmetrischen und damit dem Normalen gegenüber erlitten haben. So fand ich in einem von mir untersuchten Epigastrius parasiticus die Knochen der unteren Extremitäten ausgezeichnet erhalten, dagegen fehlte gänzlich die Muskulatur an allen untersuchten Stellen, sie war durch ein dickes Fettpolster ersetzt, so daß die äußere Form der unteren Extremitäten nicht wesentlich von dem gewohnten Bilde abwich. Auch motorische Nerven konnte ich nicht nachweisen, ebenso fehlte das Zentralnervensystem gänzlich. Also eine Gruppe von Organen, Zentralnervensystem, periphere Nerven, Muskeln waren defekt, dagegen waren die Knochen wohl erhalten. Ebenso waren im Gebiet der Abdominal- und Beckenorgane große Differenzen insofern vorhanden, als ein Teil der Organe ausgezeichnet ausgebildet war, ein anderer völlig fehlte. So war namentlich für den Darm die Ausbildung einzelner Abschnitte eine ganz auffallende. Vergleichen wir nun mit der Organisation einer solchen parasitären Mißbildung die Organisation eines Teratoms, so finden wir hier eine noch viel stärkere Störung der Organkorrelation. Wir können die im Anfang erwähnte Reihe von komplizierten zu einfacher gebauten Teratomen auch dadurch zum Ausdruck bringen, daß wir sagen, daß wir eine Reihe aufstellen können, an deren einem Ende Teratome mit deutlicheren Gewebskorrelationen stehen, während an das andere Ende Teratome zu setzen wären, in welchen Gewebskorrelationen nur weit unvollkommener aufzudecken sind. Auch in anderen Geschwülsten als in Teratomen kommen die Gewebskorrelationen recht verschieden zum Ausdruck, und eben dasselbe ist ja damit gesagt, daß der organoide Bau der Geschwülste recht verschieden deutlich sich darstellt. Während wir bei den epithelialen Geschwülsten eine gewisse Gewebsorganisation nachweisen können, ist bei den Bindegewebsgeschwülsten ein solcher Nachweis sehr viel schwieriger.

Wir haben bis jetzt, um die Beziehungen von Mißbildung und Geschwulst klarzulegen, nur die Reihe, welche aus den parasitären Doppelbildungen zu den Geschwülsten führt, betrachtet, wir müssen jetzt uns die weitere Frage vorlegen, ob auch noch andere Beziehungen existieren, ob noch andere Mißbildungen in irgend eine Verbindung mit den Geschwülsten gebracht werden können. Da wäre zunächst hervorzuheben, daß eine ganze Reihe von Geschwülsten gerade so gut als Mißbildung angesehen werden kann, wie z. B. manche Naevi und viele sogenannte Gewebsmißbildungen, die Hamartome Albrechts. Ferner können, wenn ich so sagen darf, unkenntlich gewordene Mißbildungen ein geschwulstähnliches Aussehen bekommen. Wir sind freilich gewohnt, diese Bildung ohne weiteres von den Geschwülsten zu trennen. So kommen Hautanhänge, aus Haut und Fett, eventuell auch Knorpel bestehend, an Stelle

eines überzähligen Fingers vor, Rachenpolypen können als Epignathusbildungen aufgefaßt werden und ähnliches. Es ist ferner oft darauf hingewiesen worden, daß an den sogenannten Schlußstellen von normalen Entwicklungsspalten mit Vorliebe Geschwülste auftreten, sogenannte fissurale Geschwülste. Ein Offenbleiben dieser Spalte würde eine Mißbildung bedingen. Also eine gewisse weitere Parallele zwischen manchen Geschwülsten und Mißbildungen ist zweifellos feststellbar. Ferner kann eine nicht ganz unwichtige Parallele in der Multiplizität des Auftretens gefunden werden. Aus der Mißbildungslehre ist bekannt, daß, wenn an einem Individuum eine Mißbildung feststellbar ist, man erwarten darf, daß dies nicht die einzige Mißbildung des Körpers ist. Dieser Multiplizität der Mißbildung entspricht die Multiplizität der Geschwülste, die wir ja gar nicht selten beobachten können. Freilich ist eine Parallele nur mit Vorsicht zu ziehen. Daß hier eine äußere Ähnlichkeit nicht ohne weiteres auf eine gemeinsame innere Bedingung schließen läßt, geht schon aus Folgendem hervor. Wir können bei den multiplen Mißbildungen mit Recht zwei Arten unterscheiden, syngenetische und accidentelle Mißbildungen. Unter syngenetischen verstehen wir solche Mißbildungen, die offenbar durch eben dieselbe Störung bedingt sind wie die Hauptmißbildung, während als accidentelle solche anzusehen wären, deren Zusammenhang mit der Hauptmißbildung nicht feststellbar ist. So würden wir bei einem Cephalothoracopagus monosymetros die Zyklopie als eine syngenetische, eine etwa vorhandene Polydaktylie als accidentelle Mißbildung zu bezeichnen haben. Eine solche Unterscheidung ist nun bei den multiplen Geschwülsten nicht möglich und schon daraus resultiert in diesem Punkte eine Verschiedenheit gegenüber den Mißbildungen. Wohl aber kann es vorkommen, daß Mißbildungen zu Geschwülsten direkt Veranlassung geben. Hier wären die Beziehungen von sakralen Lipomen und Myolipomen zur Spina bifida zu erwähnen.

Für manche Mißbildungen ist eine Heredität feststehend. Es würde sich eine Parallele von Mißbildung und Geschwulst noch enger ziehen lassen, wenn auch für die Geschwülste eine Heredität nachgewiesen werden könnte. Sicher ist das für manche Geschwülste, die wir aber, wie schon erwähnt, ebensogut als Mißbildungen bezeichnen können, nämlich für manche Naevi. Im übrigen aber steht es mit der Frage der Heredität der Geschwülste noch keineswegs so, daß ein sicheres Urteil ermöglicht ist, namentlich ist eine Heredität der malignen Geschwülste nicht nachweisbar.

Die Parallele Mißbildung und Geschwülste ließe sich noch weiter durchführen, doch genügt das Vorhergehende wohl, um einen Begriff von den engen Beziehungen beider Gebiete, von den Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten zu geben. Beide Gebiete sind Teile des pathologischen Wachstums und als ein Problem des pathologischen Wachstums wird die Geschwulstentstehung stets erscheinen, mag die Lösung der kausalen Genese ausfallen wie sie wolle. So bildet das Studium der Mißbildungen eine Grundlage des Verständnisses der Geschwulstlehre.

Über die Entstehung des Urobilins im menschlichen Organismus.

Von Privatdozent **Dr. Wilhelm Hildebrandt** in Freiburg i. Br.

(Inhalt: I. Das Bildungsmaterial des Urobilins. — II. Die Bildungsstätte des Urobilins [aus Bilirubin]. — III. Die Bildungsstätte des Urobilins [aus Blutfarbstoff]. — IV. Die heutige Ansicht über die Urobilinfrage. — V. Ausblick in das Gebiet der Pathologie.)

Seit mehr als 40 Jahren hat die Frage nach der Entstehung und klinischen Bedeutung des Urobilins zahlreiche Forscher beschäftigt und gerade die letzten Jahre haben uns auf diesem Gebiete sehr gefördert. Da jetzt auch weitere Kreise diesem sehr bedeutungsvollen Forschungsgebiete ihr Interesse entgegenbringen, so bin ich der Aufforderung der Redaktion dieser Zeitschrift, ein zusammenfassendes Übersichtsreferat über die Entstehung des Urobilins zu schreiben, gern gefolgt. Ich werde im folgenden versuchen, vor allem ein Bild davon zu entwerfen, wie unsere heutigen Anschauungen über das Urobilin sich allmählich herausgebildet haben, obwohl es an Irrwegen nicht gefehlt hat. Chemische Daten werde ich nur mitteilen, soweit sie zum Verständnis des Ganzen erforderlich sind.

I.

Dem Entdecker des Urobilins, Jaffé[1]), kommt das Verdienst zu, auch die wichtigsten Eigenschaften dieses Stoffes richtig erkannt zu haben. Er fand die für das Urobilin charakteristische Fluoreszenz, welche bei Zusatz von Zinksalzen (Chlorzink und anderen) — alkalische Reaktion vorausgesetzt — auftritt, aber in reinen Lösungen auch ohne jeden Zusatz deutlich ist; er fand den für das Urobilin typischen Absorptionsstreifen zwischen den Fraunhoferschen Linien E und F; er erkannte, daß Urobilin, wenn auch nur in sehr geringer Menge, zu den normalen Bestandteilen des Harns gehört. Im Harn ist es meist nicht als fertiges Urobilin, sondern als eine sauerstoffärmere Vorstufe, als ein Chromogen, vorhanden, welches unter dem Einflusse des Sauerstoffes der atmosphärischen Luft in Urobilin übergeht. Jaffé erkannte auch, daß das Urobilin ein normaler Bestandteil der Galle und identisch ist mit dem „Stercobilin" genannten normalen Farbstoffe der Faeces. Das Harn-Urobilin soll aus der Galle stammen, die Herkunft des Chromogens (Urobilinogen genannt) läßt er unbestimmt.

Maly gelang es 1871 durch chemische Untersuchungen, die Beziehungen des Urobilins zur Galle zu klären. Er konnte unter geeig-

1) Auf genaue und ausführliche Literaturnachweise habe ich aus äußeren Gründen verzichtet, ich verweise in dieser Hinsicht auf das umfassende Literaturverzeichnis meiner Habilitationsschrift.

neten Bedingungen Bilirubin (in Natronlauge gelöst und unter Luftabschluß mit Natriumamalgam versetzt) zu Hydrobilirubin reduzieren und weiterhin nachweisen, daß dieses durch Reduktion von Bilirubin künstlich dargestellte Hydrobilirubin mit dem Urobilin Jaffés identisch ist. Mit Recht nahm er an, daß im Darm die Reduktion des Bilirubins zu Urobilin vor sich geht und daß das Urobilin aus dem Darme resorbiert in die Leber und weiterhin in die Gallenwege gelangt.

Die Polemik, welche sich an die Arbeiten Malys anschloß, übergehe ich, da sie für den weiteren Leserkreis zu wenig Interesse bietet, ich will nur darauf hinweisen, daß es sich im wesentlichen darum handelte, das Urobilin, welches wir als ein Reduktionsprodukt des Bilirubins kennen gelernt haben, mit einem Oxydationsprodukte des Bilirubins zu identifizieren bezw. zwei einander sehr ähnliche Urobiline anzunehmen. In meiner Habilitationsschrift (Studien über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschrift für klin. Medicin. 59. Bd., Heft 2—4) habe ich ausführlich dargelegt, daß es sich bei allen diesen — vergeblichen — Versuchen um ungenaue Beobachtungen oder um Fehler in der Versuchsanordnung gehandelt hat.

Eine wesentliche Förderung erfuhr die Urobilinfrage 1875 durch Hoppe-Seyler. Dieser Autor beobachtete (Berichte der deutschen chem. Gesellsch. VII, 1065), daß Urobilin auch dann entsteht, wenn man Hämatin oder Hämoglobin mit reduzierenden Mitteln behandelt, und nahm an, daß Bilirubin und Biliverdin Zwischenstufen der Umwandlung des Blutfarbstoffes zu Urobilin darstellen.

Um die Frage nach den Muttersubstanzen des Urobilins gleich hier abzuschließen, verlasse ich die chronologische Reihenfolge und weise schon jetzt darauf hin, daß es Neubauer 1903 gelang, auch durch Reduktion von Chlorophyll Urobilinogen zu gewinnen.

Wenn diese Beziehungen des Urobilins zum Chlorophyll für die menschliche Pathologie auch ohne praktische Bedeutung sind, indem das Chlorophyll der Nahrung im Darme nicht zu Urobilin reduziert wird und somit als Quelle etwaigen Urobilingehaltes der Körpersäfte nicht in Betracht kommt, so müssen sie doch theoretisch ein hohes Interesse beanspruchen.

Die Untersuchungen Neubauers über die von Ehrlich angegebene Reaktion mit dem p. Dimethyl-amido-benzaldehyd in salzsaurer Lösung ergaben, daß es sich dabei um eine Reaktion auf Urobilinogen handelt, Urobilin gibt die Reaktion nicht. Da Urobilinogen, in analoger Weise wie mit dem p. Dimethyl-amido-benzaldehyd, auch mit einem anderen Aldehyd, dem bei der bekannten Fichtenspahnreaktion wirksamen Hadromal, reagiert, so nimmt Neubauer an, daß es sich beim Urobilinogen um ein Pyrrhol-Derivat handeln muß. Er kommt so auf einem anderen Wege zu denselben Resultaten wie Nencki und Zaleski schon vor ihm (1901), welche aus Hämin einen Körper dar-

stellten, welcher Pyrrholreaktion gab und von ihnen Hämopyrrhol genannt wurde. Dieses Hämopyrrhol geht beim Stehen an Licht und Luft in Urobilin über, ein Vorgang, der äußerlich an der dabei auftretenden Rotfärbung der Flüssigkeit kenntlich ist. Weiter stellten sie fest, daß „Hämin durch Bromwasserstoff fast quantitativ in 2 Moleküle Hämatoporphyrin gespalten" wird und daß Hämatoporphyrin seinerseits aus 2 Molekülen Hämopyrrhol besteht.

Wenige Formeln werden den Zusammenhang zwischen dem Hämopyrrhol und den Gallenfarbstoffen deutlich machen.

Hämopyrrhol $C_8H_{13}N$ (Nencki und Zaleski)

$$(C_8H_{13}N)_4 + O_{13} = 6H_2O + C_{32}H_{40}N_4O_7 \text{ (= Urobilin)}$$
$$C_{32}H_{36}N_4O_6 \text{ (= Bilirubin).}$$

Hinsichtlich der Beschreibung der Zwischenprodukte, welche bei dem steigenden Grade der Oxydation des Hämopyrrhols auftreten, folge ich den Worten Neubauers: „Es ist klar, daß beim Übergang des Hämopyrrhols $C_8H_{13}N$ in Urobilin $C_{32}H_{40}N_4O_7$ eine Reihe von Zwischenprodukten mit steigendem O-Gehalt entstehen muß, welche alle die Eigenschaft haben, in Urobilin überzugehen und also als Urobilinogene bezeichnet werden müssen. Welche dieser Urobilinogene im Harn vorkommen, ist noch festzustellen, jedenfalls sind es verschiedene Stufen; denn man kann die Beobachtung machen, daß in manchen Harnen die Reaktion schon in der Kälte eintritt, in anderen erst beim Erwärmen . . ."

Vielleicht ist es angebracht, an dieser Stelle kurz die Technik der p. Dimethyl-amido-benzaldehyd-Reaktion zu besprechen. Das Reagens hat folgende Zusammensetzung:

	p. Dimethyl-amido-benzaldehyd	20,0
im Mörser verreiben mit	Acid. muriat. conc.	100,0
adde	Acid muriat. conc. ad	500,0
	Aqu. destill.	500,0
MD.	Filtrieren!	

Man setzt zu wenigen cc der zu untersuchenden Flüssigkeit 5—10 Tropfen des genannten Reagens, beachtet die etwa bereits in der Kälte auftretende Verfärbung und erhitzt bis zum Kochen. Die Reaktion ist als positiv anzusehen, wenn eine ausgesprochen kirschrote Färbung auftritt, leichte Braunfärbung beweist noch keinen Gehalt an Urobilinogen. Ich halte es indes für unzulässig, den Ausfall der Reaktion nach der Färbung allein zu beurteilen; um Fehlerquellen sicher auszuschließen, ist die spektroskopische Betrachtung unbedingt erforderlich, denn erst die Feststellung des für diese Probe charakteristischen Absorptionsstreifens zwischen den Fraunhoferschen Linien *D* und *E* sichert die Diagnose.

Bei der Untersuchung von Darminhalt ist zu beachten, daß Indol und Skatol, welche mit dem Ehrlichschen Reagens in ähnlicher Weise reagieren wie die Urobilinogene, zu Täuschungen Anlaß geben können. Genauer kann auf diese Dinge hier nicht eingegangen werden.

Zu beachten ist, daß ein normaler Harn beim Anstellen der Ehrlichschen Benzaldehyd-Reaktion **niemals** eine deutliche Rotfärbung mit entsprechendem spektroskopischem Befunde aufweist; ein positiver Ausfall der Ehrlichschen Benzaldehyd-Reaktion beweist also immer eine pathologisch-gesteigerte Urobilinausscheidung im Harn, negativer Ausfall schließt diese dagegen nicht aus, denn das Urobilinogen des Harn geht beim Stehen an Luft und Licht schnell in Urobilin über und entzieht sich so dem Nachweise mittels der p. Dimethyl-amido-benzaldehyd-Reaktion.

Auf die Technik des Urobilin-Nachweises komme ich später.

II.

Der vorstehende Abschnitt war im wesentlichen der Frage nach dem Bildungsmateriale des Urobilins gewidmet. Die beiden, theoretisch durchaus berechtigten Möglichkeiten der Bildung des Urobilins, einerseits aus dem Blutfarbstoffe und seinen Derivaten, anderseits direkt aus Bilirubin, haben bestimmend eingewirkt auf die Entwicklung, welche die Frage nach der Bildungsstätte des Urobilins genommen hat.

Es sei besonders betont, daß ich im allgemeinen unter Urobilin das Urobilin im Sinne Jaffes samt allen Urobilinogenen verstehe; nur da, wo es von Bedeutung ist, werde ich Urobilin und Urobilinogen gesondert besprechen.

Die Frage nach der Bildungsstätte des Urobilins ist mit der nach seinem Bildungsmateriale so enge verknüpft, daß beide nur miteinander besprochen werden können.

Nehmen wir zunächst an, daß das Bilirubin die alleinige Muttersubstanz des Urobilins sei, so gestaltet sich die Frage nach der Bildungsstätte des Urobilins folgendermaßen.

Maly gibt, wie schon erwähnt, an, daß im Darme die Reduktion des Bilirubins der Galle zu Urobilin vor sich geht und daß das so entstandene Darm-Urobilin die alleinige Quelle jeden Urobilins in Galle und Harn ist. (Beiläufig bemerkt, ist dieses die heutzutage gültige Ansicht!)

Urobilin ist ein normaler Bestandteil der Faeces, nur beim Säuglinge fehlt es, solange dieser in seinem Darmtraktus der reduzierenden Bakterien ermangelt. Die im Milchkot gesunder Säuglinge vorhandenen Bakterien reduzieren in den meisten Fällen Bilirubin nicht zu Urobilin (Esser); ich selbst habe bei einem gesunden Brustkinde von drei Monaten den normal farbstoffhaltigen goldgelben Stuhl frei von Urobilin gefunden. Stoffwechselprodukte von Bakterien, ebenso die Fermente des Darmtraktus vermögen Bilirubin nicht zu Urobilin zu reduzieren (Esser).

Wenn kein Bilirubin in den Darm gelangt, hört die Urobilinbildung auf. Die Zufuhr von Bilirubin zum Darm hängt davon ab, ob die Leber Bilirubin bildet und ob die Gallenwege das vorhandene Bilirubin in den Darm passieren lassen.

Bei ausgedehnter amyloider, vielleicht auch bei fettiger Degeneration der Leber, ebenso bei schweren Fällen akuter gelber Leberatrophie kann entsprechend der mehr oder minder hochgradigen Herabsetzung der Bilirubinbildung bezw. ihrem völligen Versiegen der Urobilingehalt des Darmlumens stark herabgesetzt, ja gleich Null sein. Es empfiehlt sich jedoch, den Urobilingehalt der Stühle nicht durch einfache Inspektion, sondern durch chemische Untersuchung auf Urobilin festzustellen, denn bekanntermaßen kommen auch scheinbar acholische Stühle vor, welche trotz ihrer durch reichlichen Fettgehalt bedingten weißlichen Färbung Urobilin, vor allem aber das farblose Urobilinogen in wesentlicher Menge enthalten.

Bei vollständiger Ableitung der Galle nach außen auf dem Wege einer kompletten (operativen) Gallenfistel, z. B. bei Karzinom des Diverticulum Vateri fehlt naturgemäß Bilirubin und somit auch Urobilin vollständig im Darmlumen.

Anders bei Choledochusverschluß ohne operative Eröffnung der Gallenwege. Der bei genügender zeitlicher Dauer dieser Störung stets erhebliche Ikterus ist die Ursache dafür, daß das Bilirubin, welches sich fast allen Geweben und Flüssigkeiten des Körpers mitteilt, auf dem Blutwege auch in die Darmwand gelangt und mit den abgestoßenen Epithelien und dem Darmsafte dem Darminhalte beigemischt wird (D. Gerhardt 1897). Hier durch Bakterien reduziert, bildet es den ganz leichten Urobilingehalt des Stuhles, von dessen Vorhandensein man sich in jedem Falle von vollständigem Choledochusverschlusse überzeugen kann, wenn man sich einer genügenden Menge von Untersuchungsmaterial bedient.

Neben dieser Anschauung von der rein intestinalen Entstehung des Urobilins (durch Reduktion von Bilirubin) haben verschiedene andere Theorien, von denen nunmehr die Rede sein soll, vorübergehend Geltung gehabt.

Zunächst die Theorie der renalen Urobilinentstehung, welche auf einer Beobachtung von Leubes basiert. von Leube (1889) fand bei einem ikterischen Patienten, dessen Harn nur Urobilin, kein Bilirubin enthielt, in dem durch eine Pilocarpin-Injektion erzielten Schweiße kein Urobilin, wohl aber Bilirubin und nahm deshalb eine Reduktion von Bilirubin zu Urobilin in den Nieren als möglich an.

Die Anhänger dieser Theorie — ich nenne Patella und Accorimboni (1891), Gilbert, Herscher (1902) — stützen sich darauf, daß es ihnen trotz bestehender erheblicher Urobilinurie nicht gelungen ist, im Blute oder in serösen Ergüssen Urobilin nachzuweisen. Die Tierversuche Herschers übergehe ich als nicht beweisend. Die hier mit-

geteilten Ansichten der italienischen und französischen Forscher waren ihrer Zeit sicherlich berechtigt, da ihnen und vielen anderen Autoren der Nachweis des Urobilins im Blute nicht geglückt ist. Jetzt ist das anders. Nachdem bereits vorher Urobilin in serösen Flüssigkeiten, seltener im Blute (von mir neuerdings im Serum) nachgewiesen war, hat U. Biffi (1907) eine sehr einfache Methode mitgeteilt, mittels welcher es ihm fast in jedem Falle von Urobilinurie gelungen ist, das Urobilin im Blute — also auf seinem Wege zu den Nieren — nachzuweisen.

Den Folgerungen, die Biffi aus seinen Untersuchungen zieht, kann ich nicht zustimmen. Er meint, man müsse streng scheiden zwischen den Formen von Urobilinurie, welche mit Urobilinämie (Urobilingehalt des Blutes) und denen, welche ohne Urobilinämie einhergehen. Folgerichtig müßte man in letzteren Fällen einen renalen Ursprung des im Harn entleerten Urobilins annehmen. Da nun aber nach tausendfältiger Erfahrung Urobilin nur dann im Harn vorkommt, wenn im Darm durch Bakterienwirkung Bilirubin zu Urobilin reduziert wird, und weiterhin selbst bei starkem Ikterus infolge von Choledochusverschluß Urobilin im Harn vermißt wird, so muß die Theorie der renalen Entstehung von Urobilin selbst für Ausnahmefälle ganz und gar abgelehnt werden. Ich wenigstens vermag nicht einzusehen, warum Nieren, heute bei einem Choledochusverschlusse durch eine mir unklare Störung verhindert, Urobilin aus Bilirubin zu bilden, morgen direkt nach der Lösung des Choledochusverschlusses diese Fähigkeit, Urobilin zu bilden, in hervorragendem Maße auszuüben imstande sein sollten!

Die renale Theorie der Urobilinentstehung bleibt, selbst wenn man sie durch noch so viele Hilfstheorien zu stützen sucht, ein Kartenhaus, welches in sich zusammenstürzt, wenn in seiner Nähe das Wort „Choledochusverschluß" gesprochen wird.

Auch Tierversuche, wie sie zuerst von Fr. Müller (1889) ausgeführt wurden, konnten keinerlei Anhaltspunkte für renale Urobilinbildung erbringen. Fr. Müller ließ bilirubinhaltiges Blut durch überlebende Hundenieren strömen; in dem unter diesen Umständen abgesonderten Harn fand sich kein Urobilin, ebenso war das zur Durchströmung der Niere verwendete Blut und ein Dekokt der Niere frei von Urobilin.

Wir dürfen als absolut feststehend ansehen, daß „die Ausscheidung von Urobilin durch die Nieren von der Zufuhr von Urobilin zu den Nieren abhängig ist." (Hildebrandt.)

A. Meinel (1903) glaubte eine Bildung von Urobilin im menschlichen Magen annehmen zu dürfen. Er fand in drei Fällen von Hyperchlorhydrie im exprimierten Mageninhalt, welcher nach dem Filtrieren eine rosarote Färbung zeigte, Urobilin; die rosarote Farbe des Magensaftes entsprach der Farbe des Urobilins in saurer Lösung. Meinel nahm an, daß „eine selten hohe Acidität von HCl, der Eintritt von

frischer, goldgelber Galle in den Magen und ein längeres Verweilen in demselben die drei Bedingungen sind, unter denen das Urobilin im lebenden Magen entsteht."

Demgegenüber hat Braunstein (1903) nachgewiesen — und ich stimme ihm auf Grund eigener Beobachtungen durchaus zu —, daß die Ansicht Meinels auf einem Irrtum beruht. Etwaiger Urobilingehalt des Magens, der in Gestalt des rosaroten Magensaftes dann und wann zur Beobachtung kommt, ist einzig und allein verursacht durch den Urobilingehalt der Galle, welche vom Duodenum aus in den Magen gelangt ist; ist die Galle frei von Urobilin — z. B. nach sehr heftigen Durchfällen, welche, infolge zu schnellen Durchpassierens der Ingesta samt Galle durch den Darm, sowohl die Reduktion von Bilirubin zu Urobilin als auch die Resorption von Urobilin aus dem Darmlumen verhindert haben —, so ist auch gallehaltiger Mageninhalt frei von Urobilin.

Die richtige Beobachtung, daß im Ablaufe eines Ikterus und bei der Resorption größere Hämatome starke Urobilinurie auftritt, hat wohl bestimmend eingewirkt auf die von Kunkel (1875) vertretene Ansicht über die Entstehung des Urobilins. Die wichtigen Schlußsätze seiner Arbeit lauten:

„I. Wenn Blutfarbstoff im Blute gelöst auftritt, so wird er, wenn überhaupt direkt, als solcher im Harn ausgeschieden (Hämoglobinurie).

II. Wenn Gallenfarbstoff direkt ins Blut gelangt (durch Vermittlung der Leberlymphgefäße und des Ductus thoracicus), so wird er als solcher im Harn ausgeschieden (Bilirubinurie).

III. Wenn Blutfarbstoff und Gallenfarbstoff irgend in die Gewebe austreten und dort abgelagert sind (meist ins Bindegewebe), so erfahren dieselben solche Veränderungen, daß sie nach Reabsorption ins Blut als Urobilin im Harn zur Ausscheidung kommen (Urobilinurie)."

Kunkel, und nach seinem Vorgange Engel und Kiener (1887) verlegen also die Urobilinbildung in die Gewebe des Körpers, ohne ein Organ speziell zu bevorzugen.

Wir müssen diese Lehre, die auf den ersten Blick recht plausibel erscheint, von Grund aus ablehnen. „Die Beobachtung ikterischer Patienten, bei denen die Galle durch Drainage des Ductus choledochus vollständig nach außen abgeleitet wird, lehrt uns, daß unter solchen Umständen der Ikterus abheilt, ohne daß Urobilinurie auftritt; das in die Gewebe abgelagerte Bilirubin wird als solches, nicht als Urobilin, durch Harn und Galle ausgeschieden. Also ist auch die im Ablaufe eines Ikterus auftretende Urobilinurie daran gebunden, daß Gallenfarbstoff in den Darm gelangt und im Darm zu Urobilin reduziert wird" (Hildebrandt).

Mit dem Schicksal des in die Gewebe extravasierten Blutes werden wir uns im folgenden Abschnitte zu beschäftigen haben.

III.

Sehen wir jetzt einmal vom Bilirubin als der Muttersubstanz des Urobilins ab und lassen mit der anderen Partei der Urobilinforscher das Urobilin direkt aus dem Blutfarbstoffe entstehen, so sind auch da theoretisch viele Bildungsstätten möglich. „Zunächst könnte die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Urobilin überall im strömenden Blute stattfinden, sodann in Blutmengen, welche nicht mehr dem kreisenden Blute angehören (in Hämatomen, bluthaltigen serösen Ergüssen, blutigem Darminhalt), und endlich in dem Organe, welches normalerweise Abbau und Ausscheidung der Hämoglobinschlacken besorgt: in der Leber (Hildebrandt)."

Mit seltener Einmütigkeit sind alle Autoren darüber einig, daß Blutfarbstoff, welcher auf dem Wege einer Magen- oder Darmblutung oder mit der Nahrung in den Darmkanal gelangt, daselbst nicht in Urobilin verwandelt wird; bereits im Abschnitte I hatte ich darauf hingewiesen, daß auch das Chlorophyll der Nahrung im Darme des Menschen nicht als Muttersubstanz von Urobilin in Betracht kommt.

Selbst wenn man von klinischen Beobachtungen absieht, welche ein endgültig entscheidendes Wort in dieser Frage sprechen, kann man schon aus Versuchen in vitro entnehmen, daß eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Urobilin in bluthaltigen serösen Ergüssen unwahrscheinlich ist. Ich habe bluthaltige Exsudate tagelang bei Zimmertemperatur oder im Brutofen stehen lassen, ohne daß auch nur eine Spur von Urobilin aufgetreten wäre. In meiner Habilitationsschrift (l. c.) habe ich den Nachweis geführt, daß die entgegenstehenden Angaben von Jolles (1895) darauf zurückzuführen sind, daß er einen an sich richtigen Befund falsch gedeutet hat.

Natürlich sind Versuche in vitro nicht beweisend für die entsprechenden Vorgänge im lebenden Organismus; hier bietet uns das vorliegende Material klinischer Befunde absolut sichere Anhaltspunkte.

Da hinsichtlich der Urobilinbildung hämorrhagische Exsudate, große Hämatome und auch hämolytische Prozesse die gleiche Stellung einnehmen, so werden sie auch gemeinsam besprochen werden.

Der Nachweis von Urobilin in Hämatomen, wie ihn z. B. D. Gerhardt (1889) in einem hämorrhagischen Infarkte führte, beweist natürlich nicht, daß das Urobilin an Ort und Stelle entstanden sein muß; in demselben Falle war auch im kreisenden Blute viel Urobilin gefunden.

Ehe ich dazu übergehe, die Einwände zu besprechen, welche man mit Recht gegen die sogenannte hämatogene Urobilinbildung — d. h. den direkten Übergang von Blutfarbstoff in Urobilin, ohne daß Darmbakterien als Mittler für die Reduktion von Bilirubin zu Urobilin in Betracht kommen, — vorbringen kann, will ich darauf hinweisen, daß die ganze Theorie der hämatogenen Urobilinbildung auf einer einzigen

Beobachtung von D. Gerhardt (Über Urobilin. Zeitschrift f. klin. Med. 32. 1897. S. 303) basiert.

Ich zitiere die betreffende Stelle, da sie vielfach falsch wiedergegeben wird, wörtlich: „Maßgebender sind hier Beobachtungen über den Einfluß von Hämorrhagien bei Ikteruskranken mit völligem Verschluß des Gallenganges, deren Darm also kein Urobilin oder doch nur Spuren davon enthält. Bei einem solchen Fall, Karzinom der Gallenblasse mit rasch entstandenem, hämorrhagischen Aszites, fand ich im Harn (neben Bilirubin) Urobilin in reicher Menge, trotzdem die Sektion völlige Verlegung des Ductus choledochus erwies. Hier ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Quelle des Urobilins in dem hämorrhagischen Aszites zu suchen. Freilich, ganz farbstofffrei war der Darminhalt hier so wenig, wie in den meisten anderen Fällen totaler Gallengangsverlegung (leider fehlen quantitative Bestimmungen). Offenbar wird mit dem Darmsaft Gallenfarbstoff in nicht unbeträchtlicher Menge ausgeschieden; dies konnte ich auch experimentell verfolgen; bei Hunden mit unterbundenem Gallengang fand ich ziemlich reichlich Bilirubin im Darminhalt; bei einem Tier, dem ich vorher eine Darmschlinge reseziert, reingespült und an beiden Enden verschlossen hatte, war der Inhalt dieser Schlinge deutlich gelblich gefärbt; allerdings enthielten die reichlichen, in dem dünnen Inhalt suspendierten, abgestoßenen Zellen mehr Farbstoff als der flüssige Inhalt.“

Der Streit darüber, ob dieser von Gerhardt mitgeteilte Fall beweisend sei für die hämatogene Entstehung des Urobilins wenigstens in diesem einen Falle, ist dadurch beendet, daß Gerhardt neuerdings selbst mit der Möglichkeit eines Versehens rechnet und somit der Theorie der hämatogenen Urobilinbildung die einzige Stütze entzogen hat.

So wären wir wohl berechtigt, die ganze Theorie der hämatogenen Urobilinbildung ohne weiteres abzulehnen, da für sie nichts Positives auffindbar ist; zum Überfluß will ich indessen doch noch zwei positive Beweise gegen diese Theorie anführen, welche ich bereits in früheren Arbeiten mitgeteilt habe.

Zunächst noch einige Vorbemerkungen!

Die Fehlerquellen, welche die Frage nach Bildungsmaterial und Bildungsstätte des Urobilins zu einer so überaus schwierigen machen, sind so zahlreich, daß nur eine Methode Aussicht auf Erfolg bietet. Diese besteht darin, daß man, wenn auch nur vorübergehend, die intestinale Bildung von Urobilin aus Bilirubin ganz ausschaltet.

Das kann geschehen:

„1. durch Abschluß der Galle vom Darm,
2. durch Verhinderung der Reduktion von Bilirubin zu Urobilin im Darm und
3. durch Verhinderung der Resorption von Urobilin aus dem Darm.“

Auf Punkt 1 werde ich aus praktischen Rücksichten zuletzt eingehen.

ad 2. Nur bei Neugeborenen bleibt die Reduktion von Bilirubin zu Urobilin im Darme aus, weil diese in ihrem Darmkanale noch der reduzierenden Bakterien ermangeln, deren Tätigkeit zur Urobilinbildung unbedingt erforderlich ist. Infolgedessen — ich stütze mich dabei in Ermangelung eigener Erfahrungen auf die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen — fehlt beim Ikterus neonatorum das Urobilin im Harn, was beim Ikterus des dem Säuglingsalter entwachsenen Menschen, vom Choledochusverschlusse abgesehen, niemals der Fall ist.

ad 3. Die Reduktion von Bilirubin zu Urobilin im Darmkanale läßt sich stark einschränken und zugleich die Resorption von Urobilin aus dem Darmkanal ganz oder nahezu völlig verhindern durch Verabreichung stark wirkender Abführmittel. So konnte ich bei einem Manne mit starker Urobilinurie, bedingt durch ein in Resorption begriffenes sehr großes Hämatom in der Lumbalgegend, durch eine einmalige große Dosis Ol. Ricini die Urobilinausscheidung im Harn vorübergehend so sehr herabsetzen, daß sie die physiologische Urobilinausscheidung nur noch sehr wenig übertraf. Ein völliges Verschwinden war nicht zu erwarten, da in Fällen starker Urobilinurie ja die Gesamtsäftemasse des Körpers mit Urobilin beladen ist und beim Sistieren der Urobilinbildung im Darme und der Urobilinresorption aus dem Darme noch von sich aus eine Urobilinurie mäßigen Grades unterhalten kann.

ad 1. „Einen zwingenden Beweis gegen die Theorien der hämatogenen und der hepatogenen Urobilinurie" glaube ich in der Deutschen med. Wochenschrift 1908, Nr. 12 durch Mitteilung folgenden Falles erbracht zu haben:

Eine 40jährige Frau mit hochgradigem Ikterus wird wegen einer kindskopfgroßen Geschwulst auf der rechten Bauchseite operiert; die Geschwulst erweist sich als ein in Resorption begriffenes Hämatom. Exitus letalis noch am Tage der Operation. Bei der am nächsten Morgen vorgenommenen Sektion wurde u. a. gefunden: Karzinom der Gallenblase, Verschluß des Ductus choledochus, zahlreiche Hämatome in den Bauchmuskeln, im Unterhautbindegewebe und im subserösen Gewebe, Struma parenchymatosa mit Verkalkungen und ziemlich ausgedehnten Blutungen. Mikroskopisch miliare Nekrosen in der Leber mit Verfettung usw.

„Die chemische Untersuchung an der Leiche auf Gallenfarbstoff und dessen Derivate ergab: Harn, bilirubinhaltig, enthielt keine Spur von Urobilin oder Urobilinogen! Perikardiale Flüssigkeit, ebenfalls bilirubinhaltig, ohne jede Spur von Urobilin oder Urobilinogen; das gleiche Verhalten zeigte die Aszitesflüssigkeit!

Eine größere Menge von Stuhl, bei der Sektion dem Rektum entnommen, mit Wasser verrieben und in der von mir angegebenen Weise mittels der Zinkacetatprobe untersucht, enthielt nur Spuren von Urobilin, welche nur an einer schwachen Fluoreszenz kenntlich, mit dem Spektroskope nicht mehr nachweisbar waren." Die Herkunft dieser Spuren von Urobilin findet ihre Erklärung in der oben zitierten Angabe von D. Gerhardt.

„Also, bei einer Frau mit hochgradigstem Ikterus, mit schweren, anatomisch nachgewiesenen Leberveränderungen, werden Hämatome von enormer Ausdehnung resorbiert, ohne daß im Harn oder in den serösen Flüssigkeiten auch nur eine Spur von Urobilin (oder Urobilinogen) auftritt."

Der hier mitgeteilte Fall beweist mit der Exaktheit eines eigens zu diesem Zwecke angestellten Experimentes, daß im menschlichen Körper eine direkte Umwandlung von Blutfarbstoff in Urobilin nicht vorkommt, vielmehr muß der Blutfarbstoff in der Leber zunächst in Bilirubin verwandelt werden, um dann im Darm unter dem Einflusse reduzierender Bakterien in Urobilin überzugehen. Übrigens hat schon Fr. Müller 1892 betont, daß kachektische Krankheiten, die sonst zu Urobilinurie führen (Karzinom, Blutungen), dieses bei vollkommenem Gallengangsverschlusse nicht tun.

Ich komme nunmehr zur Besprechung der schon andeutungsweise erwähnten Theorie der hepatogenen Urobilinbildung, welche von französischen Autoren — ich nenne Hayem, Dreyfuß-Brissac, Poncet, Tissier — vertreten wurde. In Deutschland hat Fischler (Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Habilitationsschrift. Heidelberg, 1906) die französische Lehre der hepatogenen Urobilinbildung durch Tierversuche zu stützen gesucht.

Der Grundton dieser Anschauungen, wie sie z. B. Tissier (1889. Thèse de Paris, zitiert nach von Noorden) mitteilt, ist folgender: „Läsionen, welche die Leberzelle betreffen, haben einen schädigenden Einfluß auf die Gallenbildung und zwar entstehen dann Modifikationen des normalen Gallenpigmentes (Bilirubin), Modifikationen, welche um so tiefere sind, je schwerer die Läsion der Leberzellen." Zu diesen Modifikationen rechnet Tissier neben dem Hydrobilirubin (= Urobilin) noch Hämaphein und Bilirubidin, Stoffe, deren Existenz von der Wissenschaft nicht anerkannt ist.

Leider habe ich den Arbeiten über die hepatogene Urobilinbildung nicht entnehmen können, wie die Autoren sich die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Urobilin vorstellen, ob direkt ohne intermediäres „Bilirubin-Stadium" oder mit einem solchen.

Während ein Hinweis auf das Verschwinden jeder Urobilinurie bei Choledochusverschluß genügt, um die Theorie der hepatogenen Urobilinbildung, soweit sie sich auf klinische Beobachtungen stützt, umzuwerfen, steht man den Versuchsergebnissen, welche Fischler mitteilt, zuerst ratlos gegenüber, allerdings nur nach flüchtigem, einmaligen Lesen seiner Arbeit. Ein gründliches Studium, speziell auch der Versuchsprotokolle, zeigt, daß die Tierversuche, soweit sie exakt und durch Sektion kontrolliert sind, durchaus gegen jede hepatogene Urobilinbildung sprechen. Diesen sechs Versuchen, die allen Anforderungen zu genügen scheinen, stehen Beobachtungen an drei Versuchstieren gegenüber, welche Fischler zugunsten hepatogener Urobilinbildung deutet; ich habe an anderem Orte ausführlich begründet, warum ich diese Versuche als nicht beweisend ablehnen muß. Ich kann auf meine diesbezügliche Polemik mit Fischler hier nicht genauer eingehen und verweise auf die Originale in der Deutschen med. Wochenschrift 1908.

Das Urobilin, welches in Fischlers Tierversuchen trotz des Choledochusverschlusses in der Fistelgalle nachgewiesen wurde, ist nicht hepatogen gebildet, wenigstens nicht in dem wohl allgemein üblichen Sinne, daß dabei die Parenchymzellen der Leber als Bildungsort in Betracht kommen. Ich halte es für durchaus wahrscheinlich, daß reduzierende Bakterien auch in infizierten Gallenwegen Bilirubin zu Urobilin reduzieren können und so in der Leber eine cholangiogene Urobilinbildung erfolgen kann, bei welcher in den Gallenwegen der analoge Vorgang erfolgt wie sonst im Darmlumen. Die gleiche Ansicht vertritt auch D. Gerhardt. Wahrscheinlich hat eine solche cholangiogene Urobilinbildung Fischler zu der irrigen Annahme einer hepatogenen Urobilinbildung geführt.

Kürzlich habe ich noch darauf aufmerksam gemacht, daß möglicherweise Bilirubin in Abszessen oder Empyemen durch die Wirkung reduzierender Bakterien zu Urobilin reduziert werden könne; einschlägige Beobachtungen liegen aber bisher nicht vor. (Münch. med. Wochenschrift 1909. Nr. 14 u. 15.)

IV.

Nachdem wir so einen Überblick gewonnen haben über die verschiedenen Theorien der Urobilinbildung, soweit sie je von Bedeutung waren, will ich nunmehr in aller Kürze die heutzutage gültige Ansicht im Zusammenhange darlegen. Ich habe im vorigen Abschnitte betont, aus welchen Gründen ich die Ansichten der anderen Autoren (Fischler, Biffi, die französischen Forscher) ablehnen muß; ich glaube deshalb berechtigt zu sein, meine eigne Anschauung, von der ich wohl mit Recht annehme, daß sie ziemlich allgemein akzeptiert ist — wenigstens in allen wichtigen Punkten —, hier vorzutragen. Ich habe sie ausführlich in der Münch. med. Wochenschrift 1909 niedergelegt und verweise auf diese Arbeit.

Urobilin und Urobilinogen sind klinisch gleichwertig, deshalb wurde bisher eine gesonderte Besprechung beider nicht vorgenommen, vielmehr die Summe beider schlechthin als Urobilin bezeichnet. Wie wir sehen werden, sind praktische Rücksichten dafür maßgebend gewesen, denn die Urobilinogene sind so unbeständige Körper, daß man gut tut, sie zum Zwecke des quantitativen wie qualitativen Nachweises zu Urobilin zu oxydieren.

Im Körper selbst kommt Urobilin, vom Darminhalte abgesehen, wahrscheinlich unter normalen Verhältnissen überhaupt nicht vor; in der Leichengalle ist meist Urobilin neben Urobilinogen enthalten (Kimura 1904).

Was wir als Urobilin in Harn, Blut, serösen Ergüssen, wahrscheinlich auch in der Galle des Lebenden nachweisen, ist dort nicht als fertiges Urobilin, sondern als ein Chromogen des Urobilins, als

Urobilinogen vorhanden. Über das gegenseitige quantitative Verhalten des Urobilins zum Urobilinogen im normalen und pathologischen Stuhl ist nichts bekannt.

Nach Thomas (Dissertation. Freiburg 1907) enthält der Darminhalt im oberen Jejunum bei viel Urobilinogen sehr wenig Urobilin, „das Urobilinogen verschwindet dann aus dem Darminhalt um so mehr, je weiter dieser im Dünndarm vordringt; erst im Dickdarm finden sich die Urobilinogenmengen wieder reichlicher, weil es aus ihm weniger leicht resorbiert wird.“ Thomas nimmt an, daß das fertige Urobilin des Darminhaltes aus dem Chromogen entstehen kann. Ich persönlich kann mir die Befunde von Thomas auch so deuten, daß das Urobilinogen, welches bekanntlich viel leichter resorbiert wird als das Urobilin, in die Pfortaderwurzeln übertritt, das Urobilin aber im Darminhalt zurückbleibt, welcher Vorgang das spätere Überwiegen des Urobilins erklärlich macht; bei weiterem Verweilen im Dickdarm würde dann das Urobilin von den Bakterien weiter zu Urobilinogen reduziert. Der Weg vom Bilirubin zum Urobilinogen geht nun einmal über die Station: Urobilin, und ich sehe nicht ein, mit welchem Rechte man Urobilin im Darmkanale, wo wir sein Vorkommen schon theoretisch fordern müssen, nur als sekundäres Oxydationsprodukt von Urobilinogen gelten lassen will.

Frisch entleerter normaler Harn enthält nach Saillet (1897) nie Urobilin, wohl aber Urobilinogen, freilich nur in sehr geringer Menge; „unter pathologischen Verhältnissen kommt allerdings im Harn neben Urobilinogen auch fertiges Urobilin vor“ (Hildebrandt).

Jede Untersuchung auf Urobilinogen muß mit großer Vorsicht vorgenommen werden, wenn man sicher verhindern will, daß vorhandenes Urobilinogen unter dem Einflusse des Lichtes und des Sauerstoffes der Luft in Urobilin übergeht.

Nach dem Gesagten erscheint das Urobilin im lebenden Organismus fast ausschließlich im Gewande des Urobilinogens und nimmt erst nach dem Verlassen des Körpers seine — sit venia verbo! — Dauerform als Urobilin an.

Die normalen physiologischen Beziehungen des Urobilins — die Bezeichnung Urobilin von hier ab wieder als Sammelname für Urobilin und Urobilinogen gebraucht! — sind folgende:

Bilirubin und Biliverdin gelangen mit der Galle in den Darm und werden hier, und zwar vor allem im Dickdarm, durch reduzierende Bakterien zu Urobilin und Urobilinogen reduziert.

„Aus dem Lumen des Darmes wird normalerweise das Urobilin von den Pfortaderwurzeln in ziemlich großen Mengen aufgenommen und auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt.“

„Die gesunden Leberzellen nehmen das Urobilin aus den Blutkapillaren der Leber auf — sie reabsorbieren es — und geben es in

die Gallenkapillaren wieder ab. Nur ein Bruchteil des im Pfortadergebiete zirkulierenden Urobilins entgeht der Reabsorption in der Leber, gelangt in den allgemeinen Kreislauf, wird zum Teil in den Nieren ausgeschieden und erscheint so im Harn."

Was an Urobilin in den allgemeinen Kreislauf gekommen, aber der Ausscheidung in den Nieren entgangen ist, wird zum Teil auf dem Wege der Arterien, welche das Quellgebiet der Pfortader versorgen, wiederum dem Leberparenchym zugeführt und kann jetzt beim zweiten Durchströmen der Leber reabsorbiert und in die Gallenwege abgeschieden werden. Von hier aus gelangt es in den Darm. Wir finden deshalb schon vom Duodenum an neben Bilirubin Urobilin und, wenn Darminhalt in den Magen gelangt, kann sogar das Erbrochene Urobilin enthalten (rosaroter Magensaft).

Normalerweise findet ein Kreislauf des Urobilins zwischen Darm und Leber durch Vermittlung der Pfortader und zwischen Leber und Darm durch Vermittlung der Gallenwege statt.

Die natürliche Folge davon ist, daß auch die Galle unter normalen Verhältnissen stets Urobilin enthält, in gleicher Weise wie der Stuhl.

Den normalen Urobilingehalt des Harnes (bekanntlich handelt es sich um Spuren von Urobilinogen) kann man mittels der Ehrlichschen Benzaldehyd-Reaktion nicht nachweisen, wohl aber mittels der Zinkacetatprobe.

Die von mir benutzte Probe ist eine Modifikation des von Schlesinger (1903) angegebenen Verfahrens. Ich gebrauche das von Schlesinger angegebene Reagens nach folgendem Rezept:

Rp. Zinci acetici 10,0
Alkohol. absolut. 100,0
MDS. Vor dem Gebrauche umzuschütteln!

Man mischt gleiche Teile von Urin und Reagens im Reagensglase, welches etwa zu $^{3}/_{4}$ gefüllt sein sollte, und läßt die Mischung 12—24 Stunden an Luft und Licht stehen; in direktem Sonnenlichte ist kürzere Zeit ausreichend.

„Hat sich nach der angegebenen Zeit der Niederschlag gut abgesetzt — bei mangelhafter Sedimentierung muß filtriert werden —, so untersuche man die darüberstehende klare Flüssigkeit ohne weitere Maßnahmen auf Fluoreszenz. Bei sehr geringem Gehalt an Urobilin kann man die scheinbar fehlende Fluoreszenz oft noch erkennen, wenn man die klare Flüssigkeit in ein anderes Reagensglas abgießt und von oben her in dieses hineinblickt." Dieser Grad von Fluoreszenz entspricht noch dem normalen Urobilingehalte des Harnes, dessen obere Grenze nach meinen Utnersuchungen dadurch gekennzeichnet ist, daß bei seitlicher Betrachtung der Probe in einem Reagensglase von mindestens 1,5 cm innerem

Durchmesser eine ganz schwache Fluoreszenz wahrnehmbar ist. Stärkere Fluoreszenz kommt nur bei Urobilinurie, d. h. bei pathologisch vermehrter Urobilinausscheidung im Harn, zur Beobachtung.

Das Genauere über diese Methode, welche eine große Übung erfordert, ist in meinen oben genannten Arbeiten nachzusehen.

V.

Zum Schlusse ein kurzer Ausblick in das Gebiet der Pathologie!

Der normale Kreislauf des Urobilins, den wir im letzten Abschnitte kennen gelernt haben, kann im wesentlichen durch zwei Momente Änderungen erfahren: durch Erkrankung des Leberparenchyms und durch Störungen im Blutzerfall.

Jede Erkrankung des Leberparenchyms, welche die Leberzellen dauernd oder vorübergehend funktionsuntüchtig macht, hat zur Folge, daß das Urobilin, welches vom Darmtraktus her via Pfortader der Leber zuströmt, in der Leber nicht reabsorbiert wird. Statt in die Gallenwege zu gelangen, passiert das Urobilin durch die Leberkapillaren an den funktionsuntüchtigen Leberzellen vorbei in den allgemeinen Kreislauf und wird hier zu einem großen Teile von den Nieren in den Harn abgeschieden.

So erklärt sich die Urobilinurie, welche als diagnostisch wichtiges Symptom die verschiedensten Erkrankungen der Leber begleitet, welche durch Infektion, Intoxikation, Zirkulationsstörungen, Gallestauungen, mechanische Beeinträchtigung usw. hervorgerufen werden. Bei Gallenstauungen ist schon der in den Gallenwegen herrschende Überdruck ein absolutes Hindernis für die Reabsorption des Urobilins durch die von der Stauung betroffenen Leberparenchymzellen.

Das Fehlen des Urobilins im Harn und auch in der Galle bei Choledochusverschluß findet seine Erklärung darin, daß im Darm infolge des Fehlens von Bilirubin kein Urobilin gebildet wird bis auf die geringen Spuren, deren Bedeutung wiederholt erörtert wurde.

Störungen im Blutzerfall haben in erster Linie quantitative Schwankungen der Bilirubinbildung zur Folge, die ihrerseits auf die Menge des im Darm zu bildenden Urobilins bestimmend einwirken. Bei stark erhöhtem Blutzerfall wird die Leber sozusagen mit Material zur Bilirubinbildung überschwemmt, so daß sie nur durch erhöhte Tätigkeit den an sie gestellten Anforderungen genügen kann. Der gesteigerten Bilirubinbildung entsprechend wird auch im Darme mehr Urobilin gebildet und in abnorm großer Menge von den Pfortaderwurzeln der Leber zugeführt. Nehmen wir an, daß die Leber in der Lage ist, alles ihr zufließende Urobilin zu reabsorbieren und in die Gallenwege abzuscheiden, so resultiert daraus eine abnorm urobilinreiche Galle. „Infolgedessen würde eine abnorm urobilinreiche Galle in den Darm entleert werden, und somit die Pfortaderwurzeln schon im oberen Dünndarm Gelegenheit

haben, ungewohnte Mengen von Urobilin aufzunehmen. Die Leber würde auf diese Weise sowohl vom Dickdarm — der Hauptbildungsstätte des Urobilins — als auch vom ganzen Dünndarm aus sozusagen mit Urobilin überschwemmt werden und nicht imstande sein, alles Urobilin zu reabsorbieren." Die Folge davon ist Hineingelangen abnorm großer Mengen von Urobilin in den allgemeinen Kreislauf und Urobilinurie.

Eine andere Erklärung für die im Gefolge erhöhten Blutzerfalles auftretende Urobilinurie ist folgende: „Mit der Umwandlung des Blutfarbstoffes in Bilirubin bis zur oberen Grenze ihrer Leistungsfähigkeit in Anspruch genommen, lassen die Leberzellen bezw. ein Teil derselben das für die Nieren unschädliche Urobilin[1]) passieren, um sich desto eingehender der Resorption und Umwandlung des Hämoglobins zu widmen, welches in ähnlicher Weise wie das Bilirubin für die Nieren nicht indifferent ist."

Ich glaube, daß eine Kombination dieser beiden Erklärungen das Richtige trifft.

Selbst bei maximaler Überschwemmung des Körpers mit Urobilin tritt niemals Ikterus auf, ein Urobilinikterus (in dem Sinne, daß durch Urobilin eine ikterische Färbung der Gewebe bedingt würde) existiert nicht! Gleichwohl kann bei Ikterus Bilirubin im Harn fehlen trotz sehr starker Urobilinurie, denn Bilirubin wird nur dann im Harn entleert, wenn seine Konzentration im kreisenden Blute einen entsprechend hohen Grad erreicht.

Für die feinere diagnostische Beurteilung der Urobilinurie kommen noch mancherlei andere Faktoren in Betracht, deren Besprechung indes vom Thema zu weit abführen würde. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß die Urobilinurie in der Diagnostik der eigentlichen Leberkrankheiten, der Mitbeteiligung der Leber bei Allgemeinkrankheiten und bei Störungen im Hämoglobinstoffwechsel des Körpers eine hervorragende Stellung einnimmt und daß sie berufen erscheint, auch in der weiteren Erforschung der Physiologie und Pathologie der Leber wichtige Dienste zu leisten.

Der parenterale Eiweißstoffwechsel

Von **S. Isaac** (Wiesbaden).

Zu den Fragen aus dem Gebiete des Eiweißstoffwechsels, die erst in neuerer Zeit eine eingehende Würdigung erfahren haben, gehört die nach dem Verhalten der Eiweißkörper im Organismus bei parenteraler Zufuhr. Hatten früher hauptsächlich aus dem praktisch-therapeutischen

---

1) Im Original (Münch. mediz. Woch. 1909. Nr. 14 u. 15) steht versehentlich „Bilirubin".

Gesichtspunkte, einen Ersatz für die natürliche Ernährung zu schaffen, einzelne Autoren festzustellen gesucht, wie der Tierkörper auf Eiweißinjektionen reagiert, so gewann die Frage erst eine allgemeinere Bedeutung, als die Entdeckung der antigenen Eigenschaften der Eiweißstoffe bei parenteraler Einverleibung auf innige Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Immunisierungsvorgängen hinzuweisen schien und auch die Aussicht auf eine feinere Analyse des Zellstoffwechsels eröffnete. Neben den schon frühzeitig erkannten eigentümlichen — später als Überempfindlichkeit gedeuteten — Erscheinungen, welche die Immunisierung mit Eiweiß hervorrief, stand immer im Vordergrund des Interesses die Frage, ob die parenteral applizierten Eiweißstoffe auch von den Zellen in ihren Stoffwechsel einbezogen werden können. Die neueren Anschauungen über die physiologischen Funktionen des Darmes, sowie der durch die Immunitätsforschung verfeinerte Artbegriff ließen die Vermutung berechtigt erscheinen, daß für die mit Umgehung des Darmkanals in den Körper gelangenden Proteine zum mindesten ungünstigere Bedingungen für ihr Eingreifen in den Stoffwechsel vorlägen. Gehört doch der jetzt herrschenden allgemeinen Ansicht zufolge, die durch zahlreiche Arbeiten Abderhaldens und seiner Mitarbeiter gestützt wird, zu den Hauptaufgaben des Darmes nicht nur die fermentative Aufspaltung sowie die Resorption der Eiweißkörper, sondern vor allem die synthetische Tätigkeit der Darmepithelien, das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiß in ein solches umzuwandeln, das bereits, ehe es mit den Körperzellen in Berührung kommt, in der Art und Gruppierung seiner Bausteine dem Körpereiweiß schon möglichst nahe steht. Diese Vorstellungen von der Bedeutung des Darmes für die Umprägung des artfremden Eiweißes in arteignes haben eine wertvolle Stütze in der Tatsache gefunden, daß es bei der gewöhnlichen Ernährung im allgemeinen nicht zur Bildung von Eiweißantikörpern kommt; der vom Darme ausgeübte „Artschutz" ist eben so weitgehend, daß unter normalen Verhältnissen genuine Eiweißkörper niemals an die Zellen heran gelangen.

Die Erscheinung, daß letztere aber bei parenteraler Einverleibung Präzipitine bilden, hat zu Beginn der Ära biologisch-chemischer Forschung dazu veranlaßt, den Zweck der letzteren darin zu erblicken, mittelst ihrer „ergophoren" Gruppen das in die Blutbahn injizierte Eiweiß seiner körperfremden Eigenschaften zu berauben und für die Assimilation vorzubereiten. Dafür schien z. B. die Tatsache zu sprechen, daß sich einzelne injizierte Eiweißkörper durch die biologische Reaktion tagelang im Blute der Versuchstiere nachweisen lassen, bei immunisierten Tieren aber sofort verschwinden. Es hat daher auch nicht an Versuchen gefehlt, auf Grund der Ehrlichschen Immunitätstheorie tiefer in das Wesen der Assimilation einzudringen, und bis in die jüngste Zeit sind noch Bemühungen zu verzeichnen, gewisse Serumphänomene mit den Assimilationsprozessen in Verbindung zu bringen. So schätzenswerte Aufschlüsse wir nun durch

die Methoden der Immunitätsforschung über manche, nicht zahlenmäßig fixierbare, feinste Alterationen des Stoffwechsels erhalten haben, für die Frage der Verwertbarkeit injizierter Eiweißkörper im Organismus haben sie sich aber als unzulänglich erwiesen. Hauptsächlich deshalb, weil wir unter dem Begriff der Assimilation eine Reihe von Vorgängen zusammenfassen, die nach erfolgter „Bindung" an die Zellen stattfinden und über welche uns die biologischen Methoden, die das Eiweiß nur eine kurze Strecke zu verfolgen gestatten, die Auskunft versagen, dann aber auch deshalb, weil die Identität dessen, was chemisch und dessen, was biologisch als Eiweiß nachgewiesen wird, keineswegs feststeht. Trotzdem ist der Einfluß, den die Immunitätsforschung auf das Problem des parenteralen Eiweißstoffwechsels ausgeübt hat, nicht gering anzuschlagen; denn zur Zeit, als sie sich bereits damit beschäftigt, waren wir vom Standpunkte der Stoffwechselphysiologie keineswegs darüber orientiert, in welcher Weise der Eiweißabbau bei parenteraler Zufuhr im Gegensatz zur normalen Ernährung variiert wird. Die schon erwähnten Ergebnisse der biologischen Forschung hatten einzelne Autoren zur Auffassung geführt, daß sich die assimilatorische Tätigkeit der Zellen wesentlich anders gestaltet, wenn ihnen Nahrungseiweiß ohne die vorbereitende Tätigkeit der Darmwand zugeführt wird. Insbesondere wurde aus dem supponierten kausalen Zusammenhang zwischen Antikörperbildung und Eiweißabbau auf eine primäre Unfähigkeit der Körperzellen geschlossen, artfremdes Eiweiß zu zerlegen. Kassowitz hielt es überhaupt für unmöglich, daß die in die Blutbahn gebrachten Eiweißkörper assimiliert werden, indem er die durch sie unter gewissen Umständen hervorgerufene Giftwirkung zu sehr mit der Unmöglichkeit, verdaut zu werden, gleich setzte.[1])

Die Frage, ob die parenteral zugeführten Eiweißkörper ohne die vorbereitende Tätigkeit der Darmwand abgebaut werden können, steht daher im Vordergrund des Interesses. Das nächstliegende war, sich durch Aufstellung der *N*-Bilanz über das Verhalten großer Eiweißinjektionen im Tierkörper zu orientieren. Wenn Versuchstieren in einem bestimmten Ernährungszustand subkutan oder intravenös eine bekannte Eiweißmenge zugeführt wird, so muß es sich in einer Änderung des Stickstoffwechsels zeigen, ob dieses Eiweiß zersetzt worden ist. Am übersichtlichsten liegen die Verhältnisse im Hungerzustand und bei Hunden, da wir bei diesem klassischen Versuchstier der Stoffwechselphysiologie am besten über die Gesetze des Eiweißumsatzes Bescheid wissen. Übereinstimmend haben nun zahlreiche in dieser Richtung ausgeführte Versuche von Friedemann und Isaac, Lommel, Michaelis und Rona u. a. ergeben, daß die einmalige intravenöse oder subkutane Injektion von genuinen Eiweißkörpern (Eiereiweiß, artfremde Sera) eine

1) Vergl. hierzu besonders Nr. 6 u. 7 des Literaturnachweises.

Steigerung der Stickstoffausscheidung bewirkt. Die Superposition des injizierten *N* auf die Ausscheidungskurve kommt immer zum Ausdruck und entspricht ungefähr der eingespritzten Menge. Die vermehrte *N*-Ausscheidung kommt fast ausschließlich der Harnstofffraktion zugute. Nur bei einzelnen Eiweißkörpern und besonders bei intravenöser Injektion tritt eine Ausscheidung von koagulablem Stickstoff auf. Dessen Menge kann oft ganz beträchtlich sein, und einzelne frühere Forscher haben auch versucht, die Menge des im Harne ausgeschiedenen Eiweißes als ein Maß für die Assimilation des injizierten anzusehen. Zweifellos aber handelt es sich hier um eine vermehrte Durchlässigkeit der Nieren und es ist durchaus nicht endgültig festgestellt, wieviel von derartig ausgeschiedenem Eiweiß auf Rechnung einer nephrotoxischen Albuminurie zu setzen ist.

Wichtiger ist die Frage: Darf man die in den Zahlen des Harn-*N* sich dokumentierende Steigerung der Eiweißzersetzung tatsächlich auf eine Zerlegung des parenteral eingeführten Eiweißes beziehen. Aber die Schwierigkeiten, die sich hier der Beantwortung entgegenstellen, sind fast die gleichen, die für dieselbe Fragestellung auch auf dem Gebiete des enteralen Eiweißstoffwechsels diskutiert worden sind. Soweit sie die Frage betreffen, ob der in dem Harn erscheinende Stickstoff direkt dem eingeführten Eiweiß entstammt, sind sie bereits von Friedemann und Isaac sowie anderen ausführlich erörtert worden. Erstere vertreten wohl mit Recht den Standpunkt, daß, gleichgültig, ob man eine direkte Verbrennung des Eiweißes im Sinne von Voit oder nur den Zerfall einer entsprechenden Menge von Körpereiweiß annimmt, eine Vermehrung des *N*-Umsatzes nur dann erfolgen kann, wenn ein abbaufähiges, nicht aber für den Körper indifferentes Material demselben zugeführt wird.

Auch mit der biologischen Reaktion gelingt es nicht, wie verschiedentlich versucht worden, ein Urteil darüber zu erlangen, ob anderes Eiweiß als das injizierte zersetzt worden ist. Nachdem Friedemann und Isaac trotz gleichen Verhaltens verschiedener Eiweißkörper im Stoffwechsel markante Unterschiede zwischen denselben bezüglich ihres Verweilens in der Blutbahn festgestellt haben, dürfte es nicht ohne weiteres angängig sein, aus der biologischen Reaktion irgend welche Schlüsse auf den Chemismus zu ziehen.[1])

Mehr Interesse, soweit der Stoffwechsel in Frage kommt, beanspruchen daher die zeitlichen Verhältnisse, in denen sich die Ausscheidung des parenteral zugeführten Eiweißes vollzieht. Schon aus den Subkutanversuchen hat sich ergeben, daß die Ausscheidungskurve eine schleppende ist und letztere sich über 2—3 Tage erstrecken kann. Meist ist schon am Tage der Injektion der Höhepunkt zu konstatieren.

---

1) Näheres bei Friedemann und Isaac, Zeitschrift f. ex. Path. und Therapie Bd. III und Bd. VI.

Klare Vorstellungen können wir jedoch nur durch Verfolgung der stündlichen *N*-Kurve, sowie durch Ausschaltung der durch die Art der Injektion etwa bedingten Verlangsamung der Resorption gewinnen. Bei hungernden Hunden und bei intravenöser Injektion hat Lommel derartige Stundenkurven aufgestellt. Der *N*-Zuwachs war am größten in der 6—12. Stunde post injectionem, ist noch sehr deutlich am zweiten Tag und auch am dritten noch erkennbar. Es zeigen sich also ähnliche Verhältnisse, wie sie Gruber beim Hungerhund nach einmaliger Darreichung einer größeren Fleischmenge gefunden hat. Das weist vielleicht darauf hin, daß die protrahierte Ausscheidung auch bei der gewöhnlichen Ernährung nicht nur auf die Aufspaltung und Resorption im Darm beruht, sondern, wie von Falta, Vogt u. a. bereits vermutet, auch durch die jenseits der Darmwand in den Zellen sich abspielenden Prozesse bedingt wird. Ob auch für den parenteralen Stoffwechsel weitgehende Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Eiweißkörpern bezüglich der Schnelligkeit ihrer Einbeziehung in die Zersetzungen bestehen, wie sie von Falta für die Ernährung nachgewiesen sind, ist noch unbekannt, dürfte aber für manche noch ungeklärte Frage von großem Interesse sein.

Man könnte nach dem Vorstehenden zur Überzeugung kommen, daß die Möglichkeit des Abbaues durch die Körperzellen nicht zu bezweifeln ist. Nun sind aber einzelne Forscher, besonders Freund [8], auf Grund von Leberdurchblutungsversuchen zur Anschauung gelangt, daß mit Ausnahme des Darmkanals keinem Organe, nicht einmal der Leber die Fähigkeit zukomme, Eiweiß abzubauen. Freund glaubt, daß alles Eiweiß erst im Darm abgebaut werden müsse und stellt sich sogar für den Hungerzustand vor, daß aus dem Blute Eiweiß in den Darm sezerniert wird, das dann in gespaltener Form wieder in den Kreislauf zurückgelangt. Es wurde daher auch für das parenteral zugeführte Eiweiß die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß dasselbe gar nicht von den Körperzellen abgebaut, sondern zum Zwecke der Zerlegung in den Darm sezerniert werde. Spricht manches von vornherein gegen eine derartige Annahme, so haben in allerjüngster Zeit verschiedene Arbeiten, die sich direkt mit der Frage, ob intravenös injiziertes Eiweiß in die Darmwand ausgeschieden werde, beschäftigt, und sind zu anderen Resultaten als Freund gelangt. V. Körösy [9] ging von dem Gedanken aus, daß bei Ausschaltung des Darmes aus der Zirkulation nach intravenöser Injektion von körperfremdem Eiweiß letzteres im Harne erscheinen müsse, falls der Organismus es nur nach vorheriger Darmpassage verwerten könne. Es zeigte sich tatsächlich, daß keine nennenswerte Albuminurie eintrat. Das injizierte Eiweiß mußte also retiniert sein. Es läßt sich aber gegen diese Versuche einwenden, daß es sich nur um kurzfristige Experimente gehandelt hat und daß es weiterhin

nicht berechtigt ist, aus der Retention auch einen Abbau zu erschließen. Trotzdem behalten die Versuche ihren Wert unter Berücksichtigung kürzlich von Abderhalden und London mitgeteilter Ergebnisse an Fistelhunden. Diese injizierten Hunden, die eine Dünndarmfistel hatten, eine Kaseinlösung und konnten feststellen, daß im Laufe von 24 Stunden wohl eine entsprechende Vermehrung des Harn-*N* stattgefunden hatte, der *N*-Gehalt des Fistelsekretes aber unbeeinflußt blieb. Man darf daraus wohl den Schluß ziehen, daß eine wesentliche Ausscheidung in den Darm nicht stattfindet.

Halten wir demnach einen Eiweißabbau auch außerhalb des Darmes für erwiesen, so sind bezüglich des Ortes dieses Abbaues hauptsächlich zwei Möglichkeiten denkbar. Man kann den Vorgang entweder in die Körperzellen selbst verlegen, was wohl das naturgemäße ist, oder einen Abbau durch gelöste Fermente innerhalb der Blutbahn annehmen. Auch den Leukocyten wurde hierbei eine besondere Rolle zugeschrieben. Dafür konnten die nach Eiweißinjektionen von Hamburger und v. Reuß beobachteten starken Leukocytenschwankungen sprechen, sowie der von Abderhalden und Deetjen festgestellte Gehalt der morphologischen Blutbestandteile an peptolytischen Fermenten. Heilner hat nun zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß der Organismus auf parenterale Eiweißzufuhr mit der Bildung neuer, auf den Abbau des injizierten Eiweißes spezifisch eingestellter Fermente reagiere. Er erschloß dies hauptsächlich aus der Analogie mit der interessanten Beobachtung Weinlands, daß bei Hunden, die lange mit Rohrzuckerinjektionen vorbehandelt waren, Invertin im Blute auftritt, das sich gewöhnlich nur im Dünndarm findet. Durch die jüngsten Arbeiten von Abderhalden und Pincussohn [10—11], sowie von Abderhalden und Weichardt [12] ist das Auftreten von peptolytischen Fermenten im Blute mit Eiweiß vorbehandelter Tiere tatsächlich sichergestellt. Die genannten Forscher zeigten, daß das Serum von Tieren, die mit Injektionen von Eiweiß und Eiweißspaltungsprodukten behandelt waren, die Fähigkeit gewonnen hat, Peptone und Peptide im Reagensglas abzubauen. Dabei haben sie die interessante Beobachtung gemacht, daß diese Fermente keine Spezifität besitzen, was auch aus allgemein biologischen Gesichtspunkten nicht supponiert zu werden brauchte. So konnte z. B. durch das Serum von Hunden, die mit Gliadin vorbehandelt waren, Seidenpepton gespalten werden. Gerade die mangelnde Spezifität dieser Fermente scheint vielleicht darauf hinzuweisen, daß es sich hier nicht um eine Neuproduktion von Fermenten handelt, sondern um eine gesteigerte Bildung schon vorhandener. Es ist auch trotz dieses Fermentbefundes im Serum nicht nötig, den gesamten Abbau des Eiweißes außerhalb der Zellen zu verlegen. Man kann sich vorstellen, um hier noch einmal auf die Rezeptorentheorie Ehrlichs zu rekurrieren, daß es eben unter dem außer-

ordentlichen Reiz, den der plötzliche ungewohnte Ansturm genuiner Eiweißstoffe für die Zelle bedeutet, zu einer vermehrten Produktion und Abstoßung fermentartiger Rezeptoren kommt. Diese Tatsachen sind auch geeignet, auf die oben berührte Frage, ob beim parenteralen Eiweißabbau eine direkte Zersetzung des eingeführten Proteins anzunehmen ist, ein gewisses Licht zu werfen. Das Auftreten von Fermenten, die auf parenteral eingeführte Eiweißstoffe eingestellt sind, macht es wahrscheinlich, daß sie auch in den Zellen selbst direkt auf das injizierte Eiweiß wirken. Die Annahme scheint gezwungen, daß sie in der Zelle selbst zur Zerlegung von Zelleiweiß gedient; denn dann wäre es nicht zu verstehen, warum sie gerade nach Eiweißinjektionen in so großer Menge auftreten.

Wir sind bei den bisherigen Erörterungen von dem Verhalten parenteral zugeführter Eiweißmengen im Organismus hungernder Tiere ausgegangen. In der Tat waren die relativ einfachen Verhältnisse des Hungerstoffwechsels geeignet, über die Frage der Abbaufähigkeit Auskunft zu geben. Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen lassen im Zusammenhang mit den anderen experimentellen Befunden in der Tat keinen Zweifel darüber zu, daß direkt in die Blutbahn gebrachtes Eiweiß in genau der gleichen Weise zerlegt wird, als wenn es ihm per os zugeführt wird. Ob es auch zur Erhaltung des *N*-Gleichgewichts verwertet werden kann, darüber geben diese Versuche jedoch keinen Aufschluß. Michaelis und Rona haben eine Beantwortung dieser Frage angestrebt, indem sie Tieren, die mit geringen Mengen *N*-haltiger Nahrung, sowie mit reichlichen Mengen Fett und Kohlehydrat sich im Stickstoffgleichgewicht befanden, einen Teil des Nahrungs-*N* entzogen und durch subkutan zugeführten *N* ersetzten. In einer Versuchsreihe, in der successiv bis zu zwei Drittel des Nahrungs-*N* durch injiziertes Pferdeserum ersetzt war, wurde das Gleichgewicht nicht gestört. Daraus schließen die genannten Autoren, daß auch für die Verwertung im Stoffwechsel ein prinzipieller Unterschied zwischen parenteral und enteral zugeführtem Eiweiß nicht besteht.

Es zeigt sich also zunächst, daß die Erhaltung des *N*-Gleichgewichts unter gewissen günstigen Bedingungen möglich ist. Diese waren hier dadurch gegeben, daß die *N*-freien Kalorienträger zum größten Teil aus Kohlehydraten bestehen. Wichtig wäre zu wissen, ob das gleiche Resultat auch bei ausschließlicher Eiweiß- oder Fettnahrung erzielt werden kann. Solche Versuche sind wegen der dabei zuerst von Friedemann und Isaac beobachteten Überempfindlichkeitserscheinungen nur sehr schwer ausführbar. An dieser Schwierigkeit dürfte es auch scheitern, stickstoffhaltiges Material während längerer Perioden ausschließlich parenteral beizubringen. So nämlich könnte erst die Frage entschieden

werden: Kann die Körperzelle direkt aus dem artfremden Rohmaterial ihr eignes Eiweiß aufbauen?

Immerhin lassen sich auch jetzt schon gewisse Anhaltspunkte zur Beantwortung dieser Frage gewinnen, und zwar bei Betrachtung des Verhaltens parenteral zugeführten arteignen Serums. Es hat sich dabei ergeben, daß dasselbe in einzelnen Fällen im Gegensatz zum artfremden Serum keine Steigerung der N-Ausscheidung verursachte. Es ist wohl möglich, daß die Retention hier der Ausdruck des Regenerationsbestrebens des hungernden Organismus ist, daß letzterer hier das arteigne Serum zur Rekonstruktion seiner Zellen benutzt, weil es eben die günstigsten Bedingungen zum Aufbau bietet. Dürfen wir doch wohl annehmen, daß der Körper die einzelnen stark differenten Organeiweiße aus bluteignem Eiweiß — um ein von Abderhalden jüngst geprägtes Wort zu benutzen — besonders leicht herstellen kann. Wenn nun in einzelnen Fällen trotzdem eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff selbst nach der Zufuhr arteignen Serums beobachtet ist, so wird man hierfür wohl auch den Ernährungszustand und insbesondere den Fettbestand des einzelnen Tieres in Berücksichtigung ziehen müssen, und die Zerlegung bezw. der Ansatz arteignen Serums wird beim Hungertier im einzelnen Falle auch davon abhängen, ob es nicht im Hinblick auf die energetischen Bedürfnisse das Regenerationsbestreben völlig in den Hintergrund treten läßt. Im Sinne eines solchen Regenerationsbedürfnisses spricht auch der interessante Befund Lommels, daß injiziertes Kaseinalbuminat vom hungernden Hund vollständig zurückbehalten wurde. Darf man doch auch das Kasein von vornherein als adäquates Nährmaterial betrachten, da es ja auch für den wachsenden Organismus fast die alleinige Quelle für den Aufbau seines Körpers darstellt. Die Tatsache, daß sich Kasein hier ähnlich wie körpereignes Serum verhält, läßt daran denken, daß, abgesehen von chemischer Konfiguration und Arteigenheit im biologischen Sinne, noch andere Faktoren bei der Assimilation (im Sinne des Protoplasmaaufbaues) maßgebend sind. Forster hat kürzlich auf die Rolle der anorganischen Salze und besonders des Phosphors hingewiesen. Darauf soll jetzt nicht näher eingegangen werden, vielmehr soll hier betont werden, daß es bei gleichzeitiger reichlicher Kohlehydratzufuhr per os anscheinend ebenfalls leicht gelingt, auch gänzlich artfremdes Eiweiß, z. B. Eiereiweiß, bei parentereler Zufuhr zur Retention zu bringen. Die Kohlehydrate scheinen auch hier eine wichtige qualitative Bedeutung zu haben, die weit über ihre Aufgabe als Energieträger hinausreicht. Diese Wichtigkeit der Kohlehydrate für den intermediären Eiweißstoffwechsel geht ja auch aus der besonders von Lüthje hervorgehobenen Tatsache hervor, daß es nur bei gleichzeitiger Verabfolgung dieser, nicht aber von Fett gelingt, Tiere mit abiureten Spaltungsprodukten im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten oder gar Ansatz bei ihnen zu erzielen.

Jedenfalls dürfte es nach alledem nicht gerechtfertigt sein, das arteigne Serum, weil es bei parenteraler Zufuhr in gewissen Fällen nicht ausgeschieden wird, für unangreifbar zu halten. Die Tatsache, daß es im Hungerzustand bei oraler Darreichung sofort zersetzt wird, spricht nicht dagegen. Enterale und parenterale Ernährung bieten eben ganz verschiedenartige Verhältnisse dar. Langstein hat gezeigt, daß im Darm alles, auch arteignes Eiweiß, in gleicher Weise aufgespalten wird. Man kann sich vorstellen, daß in der Darmwand jeweils nur ein geringer Bruchteil zur Synthese verwertet wird, vielleicht so viel, als zur Konstanterhaltung des Bluteiweißgehaltes nötig ist, während die übrigen Bruchstücke aber im Hungerzustand sofort energetisch verwertet werden. Darauf könnte es beruhen, daß auch das arteigne Serum, wenn es per os gereicht wird, sofort zum größten Teile als Harnstoff ausgeschieden wird.

Eingangs dieser Abhandlung haben wir dargelegt, wie gerade durch die Immunitätsforschung das Problem des parenteralen Eiweißstoffwechsels aufgerollt wurde. Es hat sich aber gezeigt, daß der Abbau und die Assimilation des mit Umgehung des Darmkanals zugeführten Eiweißes direkt, ohne vorbereitende Prozesse im Sinne einer Immunisierung, möglich ist. Es ist nun wichtig, zu betonen, daß der geschilderte Ablauf des parenteralen Eiweißstoffwechsels auch für den Pflanzenfresser Geltung hat, bei welchem — im Gegensatz zum Hunde — eine ausgesprochene Neigung zur Bildung von Präzipitinen besteht.

Die Präzipitinbildung ist, soweit wir wissen, ein alle Immunisierungsprozesse begleitender Vorgang. Aber ebensowenig, wie man z. B. das Auftreten der Agglutinine beim Typhuskranken von teleologischen Gesichtspunkten aus betrachten darf, ist das für die Eiweißpräzipitine statthaft. Sie sind eben nur ein besonders charakterisiertes Produkt der vielfachen Reaktionen, die sich bei der Immunisierung in den Zellen abspielen. In neuester Zeit haben sie nun wieder eine erhöhte Bedeutung erlangt, insofern sie von einzelnen Forschern zu der bei der Immunisierung auftretenden Überempfindlichkeit in Beziehung gesetzt werden. Friedberger hat sie sogar direkt mit den anaphylaktisierenden Substanzen identifiziert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß ihr Auftreten und das der anaphylaktischen Körper den gleichen Gesetzen unterliegt, wenn auch für die Identität beider ganz stringente Beweise noch nicht erbracht sind.

Auf die rein biologische Seite der Überempfindlichkeit soll hier nicht weiter eingegangen werden; dagegen muß in diesem Zusammenhange auf die Störungen des Stoffwechsels bei der Anaphylaxie hingewiesen werden, die bisher noch wenig Berücksichtigung gefunden haben. Spiegelt der anaphylaktische Zustand sich überhaupt im Stoffwechsel

wieder? Daß dies in der Tat der Fall ist, haben die Versuche von Friedemann und Isaac an großen Pflanzenfressern ergeben, die ja zum Studium der in Frage stehenden Wechselbeziehungen zwischen Stoffwechsel- und Immunisierungsvorgängen besonders geeignet sind. Sie konnten zeigen, daß Ziegen, deren Serum einen hohen Präzipitintitre hatte, auf die Injektion einer mittleren Eiweißmenge, die sonst keine Erscheinungen verursachte, neben der zum Tode führenden Anaphylaxie mit einer ganz außerordentlichen Steigerung der Stickstoffausscheidung reagierten. Ein solcher vermehrter Eiweißzerfall ist gelegentlich auch bei Hunden beobachtet worden, die mehrfach Eiweißinjektionen erhalten hatten. Allerdings ist hier wegen der fehlenden Präzipitinbildung der Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörung und Überempfindlichkeit nicht so leicht zu erweisen.

Diese auffallenden, mit der Anaphylaxie verbundenen Änderungen des Stoffwechsels sind von besonderem Interesse. Weitere Untersuchungen werden erweisen müssen, ob sie sich als ein konstantes Begleitphänomen der Überempfindlichkeitsvorgänge herausstellen; dann dürfte es vielleicht auch gelingen, eine genauere Kenntnis der allgemein als toxischer Eiweißzerfall gedeuteten, im Verlaufe mancher Infekte auftretenden Ernährungsstörungen zu erlangen.

Die Möglichkeit eines toxischen Eiweißzerfalles wird allerdings bei den erwähnten Erscheinungen besonders nahe gelegt. Für die Annahme, daß durch den anaphylaktischen Antikörper aus dem Eiweiß toxische Substanzen abgespalten werden, sprechen die Befunde Weichardts, der durch Hydrolyse von Eiweißkörpern unter gewissen Bedingungen Substanzen erhielt, die der Anaphylaxie sehr ähnliche Erscheinungen hervorriefen.

Man wird aber zur Erklärung gerade der Stoffwechselstörung noch andere Momente in Berücksichtigung ziehen müssen. Der durch die Vorbehandlung mit Eiweißkörpern hervorgerufene veränderte Reaktionszustand der Zellen mag möglicherweise eine ausschlaggebende Rolle spielen. Vielleicht weist der Befund Abderhaldens, daß es bei Immuntieren zur Abstoßung fermentartiger Körper ins Serum kommt, auf einen außerordentlich gesteigerten Funktionszustand der Zellen, der bei einer gewissen Inanspruchnahme derselben zum Zusammenbruche führen muß. Kraus hatte sich schon früher ähnliche Vorstellungen gebildet, als er die Annahme machte, daß bei den immunisierten Tieren Körpereiweiß in einer den Bindungsreiz weit übersteigenden Menge in den Zerfall hineingerissen würde. Hier mag auch noch darauf hingewiesen werden, daß unter besonderen Umständen auch die erste parenterale Einverleibung von Eiweiß zu Erscheinungen führen kann, die der typischen Überempfindlichkeit sehr ähnlich sind. Das wurde von Friedemann und Isaac bei zahlreichen Hunden, die mit Fleisch und Fett ernährt wurden, beobachtet; die Tatsache, daß in diesen Fällen die gleichzeitige

Verabreichung von Kohlehydraten die Katastrophe zu verhindern vermag, weist hier auf intermediäre Stoffwechselvorgänge hin und zeigt wieder die wichtige qualitative Bedeutung der Kohlehydrate.

Literatur.

Friedemann u. **Isaac**, Über Eiweißimmunität u. Eiweißstoffwechsel, 1. u. 2. Mitteilung; Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie. Bde. I und III. Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel, Immunität und Überempfindlichkeit. Bd. VI. — **Lommel**, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 58. — **Michaelis** u. **Rona**, Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel. I. II. III. Pflügers Archiv. Bde. 121, 123, 124. In diesen Arbeiten findet auch die ältere Literatur weitgehende Berücksichtigung. — **Heilner**, Über die Wirkung großer Mengen artfremder Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. Zeitschr. f. Biol. Bd. 50. — **Kassowitz**, Metabolismus und Immunität. Wien 1907. — **Hamburger**, Arteigenheit und Assimilation. Leipzig-Wien 1903. — **Hamburger** u. **Sluka**, Über die Verdauungsfähigkeit der Körperzellen. Wien, Klin. Woch. 1906. — **Freund**, Über den Ort des beginnenden Eiweißabbaues im gefütterten und hungernden Organismus. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. IV. S. 1. — **v. Körosy**, Über parenterale Eiweißzufuhr. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 62, Heft 1. — **Abderhalden** u. **Pincussohn**, Über den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas und der roten Blutkörperchen dieser Tierarten an peptolyt. Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 61, Heft 3. — **Dieselben**, Über den Gehalt des Hundeblutserums an peptolyt. Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. III. Mitteil. Daselbst Bd. 62, Heft 2/3. — **Abderhalden** u. **Weichardt**, Über den Gehalt des Kaninchenserums an peptolyt. Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. II. Mitteil. Daselbst Bd. 62, Heft 2/3.

Druck von Ernst Hedrich Nachf., G. m. b. H., Leipzig.

Ernst Hedrich Nachf., G. m. b. H., Leipzig